

Disfunción genética del receptor de serotonina 5-HT_{2A} en los trastornos psiquiátricos¹

ARRANZ, B.*; ROSEL, P.**; RAMÍREZ, N.* y SAN, L.*

* Benito Menni. Complejo Asistencial en Salud Mental. Barcelona. ** Sección de Bioquímica Hormonal y Génica. CSUB. Hospital de Bellvitge. Barcelona.

Genetic dysfunction of the serotonin receptor 5-HT_{2A} in psychiatric disorders

Resumen

Estudios realizados hasta el momento han demostrado la participación de la genética molecular en muchos de los síndromes definidos por la nosología psiquiátrica, así como su utilidad en la clasificación de los trastornos psiquiátricos y en la identificación de determinados fenotipos. La serotonina (5-HT) constituye uno de los más importantes neuromediadores desde el punto de vista filogenético y ontogénico, y ha sido implicada en la etiopatogenia de múltiples trastornos psiquiátricos como los trastornos afectivos, la esquizofrenia, el trastorno de pánico, el trastorno obsesivo-compulsivo, la dependencia de alcohol, los trastornos del control de impulsos y los trastornos alimenticios. La familia del receptor 5-HT₂ incluye el receptor 5-HT_{2A}, un receptor acoplado a las proteínas G y cuya activación produce la estimulación de la fosfolipasa C y la hidrólisis de los fosfoinosítidos de membrana, con la formación de los segundos mensajeros inositol trifosfato y diacilglicerol. En este artículo se revisarán los principales resultados publicados hasta el momento sobre la posible alteración genética del receptor 5-HT_{2A} en diversos trastornos psiquiátricos.

Palabras clave: Serotonina. Receptor 5-HT_{2A}. Alcoholismo. Esquizofrenia. Depresión. Trastorno de personalidad. Trastornos alimenticios. Trastorno bipolar. Ansiedad.

Summary

So far, there is increasing evidence of the active role of molecular biology in the psychiatric nosology as well as in the identification of psychiatric phenotypes. In this respect, the neurotransmitter serotonin (5-HT) has been involved in the etiopathogeny of multiple psychiatry conditions, such as affective disorder, schizophrenia, panic disorder, obsessive-compulsive disorder, alcoholism, eating disorder and personality disorder. The 5-HT₂ receptor family includes the subtype 5-HT_{2A}, a G protein coupled receptor whose activation leads to the stimulation of the enzyme phospholipase C and to the subsequent hydrolysis of the membrane located phosphoinositides, with the synthesis of the second messengers inositol triphosphate and diacylglycerol. This paper includes a review of the main findings concerning the polymorphism of the 5-HT_{2A} in psychiatric disorders.

Key words: Serotonin. 5-HT_{2A} receptor. Alcoholism. Schizophrenia. Depression. Personality disorder. Bipolar disorder. Eating disorder. Anxiety.

Estudios realizados hasta el momento han demostrado la participación de la genética molecular en muchos de los síndromes definidos por la nosología psiquiátrica (tabla I), así como su utilidad en la clasificación de los trastornos psiquiátricos y en la identificación de determinados fenotipos. Hasta el momento no ha sido posible identificar subtipos genéticamente diferentes dentro de las categorías diagnósticas de la mayoría de trastornos mentales. De hecho, dentro de una determinada categoría diagnóstica existe con frecuencia una considerable heterogeneidad clínica que puede conducir a grandes di-

ferencias en el tratamiento óptimo y en el pronóstico de los pacientes. Por lo general se asume que la influencia de la genética sobre la heterogeneidad clínica suele estar relacionada con la existencia de un factor genético que actuaría como un marcador de rasgo. Por ejemplo, diversos estudios han demostrado la influencia genética sobre la edad de inicio de la esquizofrenia, aunque parece que la mayor parte del efecto es probablemente debido a otros genes modificados que actuarían más tardíamente.

Por otra parte, la búsqueda de marcadores de estado ha obligado a los estudios genéticos a avanzar más allá del síndrome clínico mediante la identificación de los índices de riesgo genético que pueden determinarse en individuos asintomáticos. Por ejemplo, los marcadores de estado de la esquizofrenia incluyen rasgos esquizotípicos

¹ Este estudio ha sido financiado por Fundació La Marató de TV3 (1016/97) y Fondo de Investigaciones Sanitarias (00/0877).

TABLA I

Trastorno	Influencia genética
Esquizofrenia	80
Trastorno bipolar	80
Dependencia de alcohol	60
Trastorno de pánico	40
Trastorno depresivo mayor	40
Fobia	35
Trastorno ansiedad generalizada	30

Adaptado de Kendler et al (1).

de la personalidad, medidas de procesos cognitivos, potenciales evocados cerebrales, y alteraciones del movimiento ocular. La elevada frecuencia de un factor de riesgo en la población puede conllevar un elevado riesgo atribuible aunque el riesgo relativo sea bajo. Esto significa que una terapia dirigida a los efectos inmediatos del factor de riesgo podría tener un gran impacto en la manifestación del trastorno en la población general.

La participación de los factores de riesgo genético en la aparición de trastornos psiquiátricos se ha complicado últimamente debido a los resultados obtenidos en estudios epidemiológicos. Por ejemplo, el trastorno depresivo, con base genética demostrada, suele estar precedido por un conjunto de acontecimientos vitales adversos considerados como factores de riesgo ambientales. La percepción de estos acontecimientos vitales parece presentar también una base genética, por lo que la asociación entre acontecimientos vitales y depresión puede ser debida a la coheredabilidad de la susceptibilidad a ambos. Otro ejemplo procede del campo de la dependencia de alcohol donde la edad de inicio del consumo suele considerarse un factor de riesgo ambiental. Sin embargo, estudios realizados en gemelos han demostrado que la relación se debe a factores familiares, y que el inicio temprano del consumo no tiene una relación causal con el desarrollo de la dependencia de alcohol. Este hecho sugiere que las intervenciones dirigidas a retrasar la edad del primer consumo no van a conseguir disminuir la aparición de dependencia de alcohol en el futuro.

Los primeros estudios genéticos realizados en psiquiatría se basaron en estudios familiares de ligamiento efectuados con miembros afectos de un trastorno psiquiátrico determinado. La publicación de numerosos resultados positivos sugirió la utilidad de este enfoque para trastornos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Desgraciadamente estos resultados iniciales no han podido replicarse en estudios más recientes, probablemente debido a la utilización inicial de metodología estadística derivada de trastornos monogénicos, en los que se asume de forma errónea que las familias con varios miembros afectados segregan una mutación dominante y de elevada penetrancia.

A diferencia de los estudios de ligamiento, en los que se requiere un elevado número de familias, los estudios

de asociación alélica ofrecen los medios de identificar los genes de bajo efecto (aquellos que confieren un riesgo con respecto a la población general de < 1,5), en unas muestras con un tamaño manejable y realista, y consistentes en casos no emparentados en los que se estudia el polimorfismo de los genes candidatos. Ejemplo de estos estudios es la asociación observada entre la esquizofrenia y el alelo C del polimorfismo T102C en el gen del receptor 5-HT_{2A}. Sin embargo, estos estudios deben incluir muestras con un elevado número de casos y con un número similar de controles para apoyar la hipótesis de asociación y también presentan falsos positivos debido a la estratificación de la población y a la baja probabilidad de asociación alélica en la población general.

La serotonina (5-HT) constituye uno de más importantes neuromediadores desde el punto de vista filogenético y ontogénico. La serotonina no se encuentra limitada al sistema nervioso central, ya que las neuronas serotoninérgicas participan en la innervación entérica y las plaquetas contienen vesículas en las que se almacena y libera 5-HT al torrente sanguíneo. Esta amplia distribución de la innervación serotoninérgica explica la variedad de funciones en las que participa la 5-HT a través de sus múltiples receptores, incluyendo el ciclo sueño-vigilia, control del estado de ánimo, de la conducta sexual y alimentaria. La 5-HT también ha sido relacionada con la etiopatogenia de múltiples trastornos psiquiátricos como los trastornos afectivos, la esquizofrenia, el trastorno de pánico, la dependencia de alcohol, los trastornos del control de impulsos y los trastornos alimenticios (2, 3).

La familia del receptor 5-HT₂ incluye el receptor 5-HT_{2A}, un receptor acoplado a las proteínas G y cuya activación produce la estimulación de la fosfolipasa C y la hidrólisis de los fosfoinosítidos de membrana, con la formación de los segundos mensajeros inositol trifosfato y diacilglicerol. En la periferia, la activación de este receptor ocasiona la contracción vascular del músculo liso, la agregación plaquetar y un incremento de la permeabilidad capilar. Este receptor también participa de forma activa en la modulación de la liberación de otros neurotransmisores y hormonas, incluyendo la acetilcolina, la adrenalina, la dopamina, los aminoácidos excitatorios y la vasopresina. En el sistema nervioso central se ha demostrado que este receptor se encuentra en elevadas concentraciones en regiones corticales, hipocampo y núcleo caudado (4). El gen del receptor 5-HT_{2A} se encuentra localizado en el cromosoma 13 (13q14-21) y consiste en tres exones separados por dos intrones que se extienden más de 20 kb. Numerosos estudios han investigado los polimorfismos del gen 5-HT_{2A} en diversos trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia, los trastornos afectivos y la dependencia de alcohol, ya que la susceptibilidad a estos trastornos o bien la respuesta clínica al tratamiento puede tener una base genética. En este artículo se revisarán los principales resultados obtenidos hasta el momento sobre la posible alteración genética del receptor 5-HT_{2A} en los trastornos psiquiátricos.

DEPENDENCIA DE ALCOHOL

El alcoholismo es un trastorno heterogéneo causado por la compleja interacción de factores genéticos y ambientales. Estudios realizados con modelos animales sugieren que la preferencia, la tolerancia o la abstinencia por el alcohol tiene un componente genético, sin embargo, la mayor dificultad estriba en establecer una relación entre el fenotipo y el genotipo atribuible al efecto de un único gen. Se ha sugerido que la ingesta aguda de alcohol podría producir un incremento de la capacidad funcional del receptor 5-HT_{2A}, mientras que la abstinencia de alcohol ocasionaría una disminución compensatoria de dicho receptor. En base a esta hipótesis, estudios *in vitro* han demostrado una disminución del 20-40% en la densidad de los receptores 5-HT_{2A} en diversas regiones cerebrales de ratas con preferencia por el alcohol (5), así como una disminución de la hidrólisis del inositol fosfato (segundo mensajero del receptor 5-HT_{2A}) en el cerebro de rata (6). Estudios efectuados en humanos también muestran una disminución compensatoria del número de receptores 5-HT_{2A}, (7) y de la producción de monofosfato de inositol procedente de la hidrólisis de fosfatidilinositol bifosfato asociada a la activación del receptor 5-HT_{2A} (8) durante la abstinencia de alcohol, sugiriendo la participación del receptor 5-HT_{2A} en los síntomas de abstinencia alcohólica.

Estudios genéticos realizados en pacientes diagnosticados de dependencia de alcohol han demostrado la presencia de un aumento significativo del polimorfismo A1438G del gen del receptor 5-HT_{2A} en 225 pacientes japoneses con dependencia de alcohol y con la forma inactiva de la enzima aldehído deshidrogenasa, mientras que la frecuencia de este alelo fue significativamente inferior en 282 alcohólicos con la forma activa de la enzima, sugiriendo la participación del polimorfismo genético del receptor 5-HT_{2A} en los mecanismos de dependencia de alcohol (9). Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados en un estudio realizado en 75 pacientes alcohólicos (10). Estudios recientes sugieren la asociación del alcoholismo y otras drogodependencias con una disfunción de diversos genes localizados en varios cromosomas. La identificación de fenotipos constituye una pieza clave para el estudio de los trastornos multifactoriales y/o poligenéticos. En este sentido se ha intentado clasificar a los pacientes con dependencia de alcohol en subgrupos más homogéneos desde el punto de vista clínico en base a criterios de gravedad, signos de abstinencia y complicaciones orgánicas. La clasificación de Cloninger (11) en Alcoholismo Tipo 1 (de inicio tardío) y Tipo 2 (inicio precoz) constituye un buen ejemplo en este sentido, ya que ha asociado el Tipo 2 a una mayor predisposición genética.

En el futuro, el estudio de las bases genéticas de la patología adictiva facilitará la identificación de poblaciones clínicas con una mayor respuesta a abordajes farmacológicos específicos.

ESQUIZOFRENIA

Diversos estudios han demostrado la existencia de una disminución, aumento o no modificación del número de receptores 5-HT_{2A} en el cerebro postmortem o en plaqueta de pacientes esquizofrénicos. Por ejemplo, disminuciones de la unión del [3H]LSD en el cortex prefrontal (12), y una disminución significativa de la unión de la [3H] spiperona en el cortex frontal (13) se han observado en pacientes esquizofrénicos tratados. Otros autores sin embargo observan una disminución de la unión de la [3H] ketanserina a los receptores 5-HT_{2A} en el cortex prefrontal dorsolateral de 19 esquizofrénicos independientemente de la administración de tratamiento antipsicótico (14, 15), mientras que Mita et al (16) observan una disminución del 36% en la unión de la [3H]ketanserina al cortex prefrontal de 11 pacientes esquizofrénicos, disminución no atribuida al tratamiento neuroléptico puesto que no se observan diferencias en la unión de la [3H]ketanserina entre los siete pacientes en tratamiento neuroléptico y los cuatro pacientes sin tratamiento los dos meses previos a su muerte. En otro estudio, la determinación auroradiográfica de los receptores 5-HT_{2A} en 10 pacientes esquizofrénicos muestra un incremento en núcleo acumbens, putamen, cíngulo posterior, cortex temporal e hipocampo, pero no en el cortex frontal o en el cíngulo anterior, sugiriendo la existencia de cambios regionales (17).

Otros autores apuntan a la existencia de un aumento de la unión del [3H]LSD en el cortex frontal de cinco pacientes libres de medicación, en comparación con pacientes en tratamiento y con el grupo control (18), un aumento de la unión del [3H]LSD en la plaqueta de pacientes esquizofrénicos en tratamiento con neurolépticos depot (19), o bien un aumento de la unión del 125[I]LSD a los receptores 5-HT_{2A} plaquetares en esquizofrénicos libres de medicación (20).

Por otra parte, otros estudios no muestran ninguna modificación de la unión de la [3H]spiperona al núcleo acumbens de 26 pacientes esquizofrénicos en tratamiento (21), de la unión del [3H]LSD o de la [3H]5-HT al caudado y putamen de 18 esquizofrénicos tratados (22), o de la unión de la [3H]ketanserina al cortex frontal de 11 pacientes esquizofrénicos tratados (23).

Estos resultados discrepantes evidencian la necesidad de un mayor número de estudios para determinar si la disminución del número de receptores 5-HT_{2A} observada en diversos estudios es un hallazgo replicable o bien está relacionado con la patofisiología de la esquizofrenia o con el efecto de los fármacos antipsicóticos. Por otra parte, estos resultados también podrían ser atribuidos a factores como la administración de fármacos antipsicóticos con diferente actividad sobre el sistema serotoninérgico, a la duración de la enfermedad, el tamaño muestral, el subtipo de esquizofrenia, y el radioligando utilizado.

Respecto al tamaño muestral, la mayoría de estudios se han realizado con un tamaño muestral reducido, aumentando la posibilidad de un error del tipo II. Por ejemplo, Whitaker et al (18) estudian a 13 pacientes y 8 con-

troles, mientras Reynolds et al (23) incluye a 11 pacientes y a 10 controles. Para un valor de α de 0,05 estos dos estudios únicamente poseen una potencia estadística del 0,35 y del 0,25 respectivamente. El estudio de Arora y Meltzer (13) realizado en 11 pacientes esquizofrénicos y 11 controles alcanza una potencia estadística del 0,65.

Respecto al radioligando utilizado, aunque la [3H]ketanserina parece ser el compuesto más adecuado para determinar los receptores 5-HT_{2A}, diversos estudios han utilizado otros ligandos como el [3H]LSD, la [3H]spiperona y la [3H]5-HT. El inconveniente de estos compuestos es que además del receptor 5-HT_{2A} tienen actividad por otros receptores, por ejemplo, la [3H]spiperona marca el receptor D₂ de la dopamina, mientras que el [3H]LSD posee afinidad por varios subtipos de receptores serotoninérgicos y por el receptor D₂. Por esta razón, es posible que la utilización de ligandos diferentes a la [3H]ketanserina no cuantifique adecuadamente los receptores 5-HT_{2A}. Resultados previos obtenidos por nuestro grupo en cerebro de suicidas confirman la necesidad de evitar comparaciones de datos obtenidos con ligandos con diferente selectividad (24).

El tratamiento neuroléptico también es un factor a tener en cuenta en el momento de interpretar los resultados, ya que hasta el momento no existe un acuerdo sobre el efecto de los antipsicóticos sobre los receptores 5-HT_{2A}. Algunos autores han demostrado que el número de receptores 5-HT_{2A} no se modifica tras el tratamiento crónico con clorpromacina (25), mientras que otros estudios muestran una disminución de estos receptores en cerebro de rata tras la administración crónica de clorpromacina, tioridacina y clozapina (26). En un estudio reciente, tanto la clozapina como los neurolépticos típicos aumentan el número de receptores 5-HT_{2A} en las plaquetas de pacientes esquizofrénicos (27). Mita et al (16) no observan diferencias en el número de receptores (B_{max}) entre pacientes esquizofrénicos tratados y no tratados. Por el contrario, Whitaker et al (18) demuestran la existencia de un aumento de la unión del [3H]LSD en esquizofrénicos no tratados, sugiriendo que la disminución del número de receptores 5-HT_{2A} observada por otros autores puede ser debida a la existencia de residuos de fármacos antipsicóticos en la membrana cerebral. En base a estos resultados, podríamos afirmar que la administración crónica de algunos pero no de todos los antipsicóticos produce una disminución compensatoria (downregulation) del número de receptores 5-HT_{2A}.

La participación de los genes de los receptores de la 5-HT en la patofisiología de la esquizofrenia y en la predicción de respuesta a la clozapina en pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento es un tema que ha generado mucho interés. El hallazgo más consistente en relación a la existencia de una variación genética del receptor 5-HT_{2A} en la esquizofrenia ha sido la observación de una mutación silente (102T/C) en el gen del receptor, probablemente debida a un desequilibrio en la región reguladora del gen (28). En un reciente estudio, se determinaron las variantes alélicas del receptor 5-HT_{2A} en 188 pacientes esquizofrénicos, no observándose aso-

ciación entre las variantes genéticas del polimorfismo y los factores sintomatológicos de manía, depresión, ideación delirante y desorganización utilizados para definir el fenotipo (29). Se ha observado asimismo la existencia de un exceso del alelo 2 del polimorfismo T102C en pacientes esquizofrénicos resistentes a la clozapina, mientras que el genotipo 2/2 parece ser más frecuente en pacientes esquizofrénicos con una mala evolución y una mala respuesta a los neurolépticos típicos (30). En este estudio se observó que la edad de contacto con la red de salud mental era significativamente inferior en los pacientes con el genotipo 2/2 que en los pacientes con el genotipo 1/1. Estos resultados discrepan de los obtenidos en otros estudios en los que no se hallaron variaciones significativas en el polimorfismo T102C en 97 pacientes esquizofrénicos (31) ni en 106 esquizofrénicos japoneses con predominio de sintomatología negativa (32). Pese a la existencia de resultados negativos, un meta-análisis de todos los datos publicados incluyendo más de 3.000 pacientes apoya los resultados preliminares con una odds ratio de 1,2 (33).

Ya que la clozapina tiene una alta afinidad por el receptor 5-HT_{2A}, se sugirió que la variación funcional en el gen que codifica este receptor podría afectar la respuesta al tratamiento. Asimismo, se ha observado que la variación alélica de los genes que codifican los receptores de 5-HT puede modificar la respuesta clínica a la clozapina. En este sentido Arranz et al (34) observaron que los genotipos T102/C102 y T102/T102 eran más frecuentes en los pacientes respondedores de clozapina, mientras que los pacientes homocigotos para el alelo C102 no solían responder a la clozapina. En otro estudio realizado por el mismo grupo, se halló una asociación entre el polimorfismo H452Y, concretamente entre el alelo Y452, y una mala respuesta a la clozapina (35). Estos resultados podrían permitir la identificación precoz de los pacientes respondedores.

En un reciente estudio se ha observado una correlación negativa significativa entre los niveles de RNAm del receptor 5-HT_{2A} obtenidos en corteza frontal de 21 esquizofrénicos y el intervalo libre de tratamiento neuroléptico previo a la muerte, mostrando los esquizofrénicos que recibieron tratamiento neuroléptico hasta su muerte niveles de RNAm similares o mayores que los del grupo control, mientras que los esquizofrénicos libres de medicación durante más de seis meses presentaban una disminución significativa del RNAm (36). Estos resultados confirman la menor expresión del gen del receptor 5-HT_{2A} en el corteza frontal de algunos esquizofrénicos y sugieren que la regulación de este gen podría participar en las acciones terapéuticas de los neurolépticos típicos.

Diversos autores han estudiado la posible relación entre el polimorfismo G/A en la posición 1438 del gen del receptor 5-HT_{2A} y la esquizofrenia. En un estudio realizado en 119 pacientes esquizofrénicos, no se observó una variación en la frecuencia del genotipo entre los pacientes y el grupo control, ni tampoco en función del subtipo diagnóstico, la historia familiar, la edad de inicio de la sintomatología o la dosis de fármaco antipsicótico

administrada (37). Sin embargo, ya que el gen del receptor 5-HT_{2A} tiene una longitud mayor de 20 kbp es posible que exista una variación en otras zonas que afecten la expresión del gen. En otro estudio realizado en 58 pacientes esquizofrénicos no se observó asociación entre el polimorfismo A(1438)G y la esquizofrenia (38).

Otro de los polimorfismos hallados es el -19G/C, habiéndose descrito el efecto protector del alelo G19 en 269 pacientes esquizofrénicos (39).

TRASTORNOS AFECTIVOS

Numerosos estudios han observado la existencia de un incremento de los receptores 5-HT_{2A} en pacientes con trastornos afectivos y en cerebro postmortem de pacientes muertos por suicidio (40), posiblemente como mecanismo adaptativo o compensatorio a una disminución de la neurotransmisión serotoninérgica. También se ha sugerido que el gen que codifica el receptor 5-HT_{2A} determina de forma activa el número de receptores localizados a nivel cerebral, tal como demuestra un estudio realizado en 11 suicidas y 11 controles y en el que se observó una relación entre el haplotipo 102T/1438A y el número de receptores 5-HT_{2A} (41). Diversos estudios han demostrado una asociación entre el polimorfismo T102C localizado en el exon 1 del gen que codifica el receptor 5-HT_{2A} y los trastornos afectivos. En un estudio realizado en 71 pacientes con trastorno depresivo y 31 pacientes con trastorno bipolar se confirma la sustitución T/C en la posición 102, sin modificación del aminoácido correspondiente, la serina, mientras que la frecuencia alélica de T en la posición 102 fue significativamente mayor en los pacientes con trastornos depresivos que en los pacientes bipolares o en el grupo control (42). Sin embargo, en otro estudio realizado en 149 pacientes con trastorno bipolar y 97 pacientes con trastorno depresivo mayor no se observó ninguna asociación con factores psicopatológicos, definidos por los componentes de excitación, depresión, ideación delirante y conducta desorganizada (43). Diversos autores han indicado que la secuencia de nucleótidos del receptor 5-HT_{2A} localizado en la plaqueta humana es idéntica a la del receptor localizado en el cortex frontal, a excepción del nucleótido en la posición 102 (44), por lo que se ha sugerido que la modificación en el número de receptores 5-HT_{2A} en plaqueta de pacientes con trastornos depresivos constituye un marcador de rasgo y no de estado, asociándose al alelo 102C. En este sentido, en un estudio realizado en 120 pacientes con depresión mayor y 120 sujetos control se observó la existencia de una asociación entre el alelo 102C y la depresión mayor, especialmente en pacientes con ideación suicida. Además, los pacientes con el genotipo 102C/C tenían una puntuación media en el ítem 3 de la escala de Hamilton (ideación suicida) significativamente mayor que los pacientes con el genotipo T/C o T/T (45). Asimismo algunos autores han asociado el polimorfismo 1438 G/A con el trastorno afectivo estacional (46), aunque en otros estudios la frecuencia alélica del polimorfismo G1438A no fue diferente entre pacientes afectos de

trastornos afectivos y un grupo control. En este último estudio, las frecuencias del genotipo no mostraron variación según la edad de inicio de la sintomatología, la presencia de antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos, o los intentos de suicidio previos (47).

En un estudio reciente se ha observado la existencia de un polimorfismo -19 G/C y 12A/T en pacientes con depresión unipolar (39).

TRASTORNO BIPOLAR

Aunque diversos estudios no han demostrado ninguna asociación entre el polimorfismo del gen del receptor 5-HT_{2A} y el trastorno bipolar (43, 48, 49), en un estudio reciente se ha observado un polimorfismo -19 G/C en 112 pacientes afectos de trastorno bipolar (39).

TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO (TOC)

El trastorno obsesivo-compulsivo parece estar asociado a una alteración del sistema serotoninérgico, tal como demuestra la eficacia clínica de la administración de fármacos inhibidores de la recaptación de 5-HT. En un estudio realizado en 67 pacientes diagnosticados de TOC y 54 controles, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de genotipos o de alelos (50). En otro estudio realizado en 75 pacientes diagnosticados de TOC y 172 controles emparejados étnicamente (judíos ashkenazi y no ashkenazi) no se observaron diferencias en el polimorfismo del receptor 5-HT_{2A} (51), sugiriéndose que este gen no contribuye de forma significativa a la predisposición genética al TOC.

TRASTORNOS ALIMENTICIOS

Diversos estudios han demostrado la existencia de una alteración del gen del receptor 5-HT_{2A} en anorexia y bulimia nerviosa (52). En un estudio realizado en 10 pacientes con anorexia, 23 con bulimia y 33 controles se observó un aumento significativo del número de receptores 5-HT_{2A} en plaqueta de ambos grupos de pacientes respecto al grupo control (53). En lo que respecta al gen del receptor 5-HT_{2A} se determinó el polimorfismo 1438G/A en 168 pacientes del sexo femenino afectas de anorexia y bulimia nerviosa. Las pacientes con anorexia nerviosa de tipo restrictivo presentaban una frecuencia del genotipo 1438 A/A diferente a las pacientes con anorexia de tipo purgativo y al grupo control, no observándose diferencias en otros polimorfismos (54).

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

La teoría biosocial de la personalidad propone a la personalidad como una combinación de rasgos neuro-

biológicos heredables (dimensión temperamental), y rasgos de aprendizaje sociocultural (dimensión caracterial). La dimensión temperamental parece estar relacionada con la actividad de ciertos sistemas de neurotransmisión cerebral. En un estudio se determinó la relación entre la puntuación de la Escala de Temperamento y Carácter, en particular el ítem evitación del daño, y la sensibilidad del receptor 5-HT_{2A} en 49 voluntarios sanos. Se observó la existencia de una correlación negativa significativa entre la evitación del daño y la EC₅₀ (concentración de 5-HT necesaria para producir la mitad de la respuesta máxima de Ca²⁺), sugiriendo una mayor sensibilidad del receptor 5-HT_{2A} en los individuos con conductas de evitación del daño (55). En otro estudio, el número de receptores 5-HT_{2A} obtenidos en 22 pacientes diagnosticados de uno o más trastornos de personalidad no difiere del obtenido en 12 controles sanos, obteniéndose sin embargo una correlación positiva entre el número de receptores y la puntuación en la escala de hostilidad (56).

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Se ha demostrado que la fobia social, especialmente la forma generalizada, suele presentar una asociación familiar y una comorbilidad con la depresión mayor, el trastorno de pánico y el trastorno obsesivo-compulsivo; sin embargo, en un estudio realizado en pacientes con fobia social no se demostró la asociación entre el polimorfismo del gen del receptor 5-HT_{2A} y la presencia de fobia social (57).

CONCLUSIONES

Tal como se ha indicado con anterioridad, la necesidad de muestras con un número elevado de sujetos tiene implicaciones prácticas para las estrategias de muestreo y el diseño de los estudios genéticos. Así, las muestras reducidas disminuyen la potencia estadística y la capacidad para realizar predicciones correctas en relación con la asociación alélica y a la dirección del efecto.

Por otra parte, algunas de las discrepancias observadas en los estudios de asociación no son únicamente atribuibles al diseño del estudio. Por ejemplo, la heterogeneidad etiológica puede explicar la diferente contribución de un determinado alelo en diversos grupos étnicos (debido a la existencia de diferentes frecuencias alélicas). Esta heterogeneidad etiológica en trastornos en los que no existen pruebas biológicas diagnósticas fiables se manifiesta mediante la inclusión de una proporción diferente de subtipos clínicos que obviamente puede modificar en un sentido u otro los resultados de la asociación. Por otra parte, las asociaciones descritas pueden estar en relación con variables de confusión como la comorbilidad, o con factores que modifiquen la gravedad del trastorno o su edad de inicio.

La eficacia de los estudios de genética molecular depende en gran medida de la validez genética de los feno-

tipos, incluyendo aspectos de variación clínica como la edad de inicio o el perfil sintomático, o mediante la identificación de marcadores biológicos asociados a un mayor grado de riesgo genético o bien a la definición de grupos más homogéneos. La futura identificación de los factores genéticos de riesgo para los principales trastornos psiquiátricos conllevará sin duda alguna a la creación de una nueva etapa de estudios neurobiológicos de la que con toda probabilidad surgirán terapias eficaces. Sin embargo, uno de los problemas que pueden surgir es determinar con exactitud qué variación genética de las que ocurren dentro de un determinado gen es la responsable de la variación funcional, ya que el análisis funcional es especialmente complicado para los fenotipos comportamentales en ausencia de modelos animales.

Por esta razón, un futuro enfoque que puede facilitar el mapa genético es la utilización de modelos animales, cuyo ejemplo más prometedor es la emocionalidad en los roedores, en la que evidencia de estudios genéticos, neurofarmacológicos, neurofisiológicos y neuroanatómicos sugiere su equivalencia con el neuroticismo humano. La validación final de la emocionalidad de ratones como modelo de la ansiedad humana procederá únicamente de la demostración de que la variación de la secuencia del DNA de estos genes influye en el fenotipo de las especies animales y humana. Otros ejemplos de trastornos psiquiátricos en los que existen modelos animales son la depresión, el abuso de sustancias, y la hiperactividad. Otro futuro enfoque puede ser la identificación de genes modificadores en lugar de puramente etiológicos, ya que éstos pueden permitir nuevas dianas terapéuticas. Ejemplos de ello son la asociación entre el alelo de baja actividad del polimorfismo de la COMT y la ciclación rápida en el trastorno bipolar.

En los últimos años se ha producido una sobrevaloración de las pruebas genéticas, ya que la susceptibilidad a la aparición de determinados trastornos psiquiátricos depende del efecto combinado de alelos favorecedores y protectores situados en diversos loci. Por esta razón, aunque se identificaran todos los genes de susceptibilidad para un trastorno determinado, no sería posible predecir con seguridad la aparición de la enfermedad hasta que los factores de riesgo ambiental más relevantes y las diversas interacciones entre ambos se hubieran también identificado. Sin embargo, las pruebas genéticas pueden presentar otras funciones de mayor utilidad para los pacientes y los clínicos, como por ejemplo la optimización del tratamiento mediante la identificación de genes que influyen en la respuesta terapéutica, ocasionando una mayor individualización del tratamiento. Por otra parte, la investigación genética en las enfermedades mentales conlleva inevitablemente a aspectos morales sobre el mal uso de la información.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kendler KS, Walters EE, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The structure of the genetic and envi-

- ronmental risk factors for six major psychiatric disorders in women: phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:374-83.
2. Arranz B, San L, González JM. Marcadores serotoninérgicos de la dependencia de alcohol. *Trastornos Adictivos* 1999;1:173-82.
 3. Maes M, Meltzer HY. The serotonin hypothesis of major depression. En: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1995. p. 933-44.
 4. Baxter G, Kennett GA, Blaney F, Blackburn TP. 5-HT₂ receptor subtypes: a family re-united? *TIPS* 1995;16:105-10.
 5. Li TK, McBride WJ. Pharmacogenetic models of alcoholism. *Clin Neurosci* 1995;3:182-8.
 6. Pandey SC, Piano MR, Schwartz DW, Davis JM, Pandey GN. Effect of ethanol administration and withdrawal on serotonin receptor subtypes and receptor-mediated phosphoinositide hydrolysis in rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:1110-6.
 7. Arranz B, Rosel P, Sarró S, Zaldivar E, Cano R, Navarro MA, San L. Platelet serotonergic binding sites in alcohol dependent patients. *Alcohol Alcohol* 1999;34:726-32.
 8. Simonsson P, Alling C. The 5-hydroxytryptamine stimulated formation of inositol phosphate is inhibited in platelets from alcoholics. *Life Sci* 1988;42:385-91.
 9. Nakamura T, Matsushita S, Nishiguchi N, Kimura M, Yoshino A, Higuchi S. Association of a polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene promoter region with alcohol dependence. *Mol Psychiatry* 1999;4:85-8.
 10. Yoshihara E, Nakamura K, Itoh M, Ameno K, Takeuchi Y, Ijiri I, Iwahashi K. The human serotonin receptor gene (HTR₂) MspI polymorphism in Japanese schizophrenic and alcoholic patients. *Neuropsychobiology* 2000;41:124-6.
 11. Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse: Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:861-868.
 12. Bennett JP, Enna SJ, Bylund DB, Gillin JC, Wyatt RJ, Snyder SH. Neurotransmitter receptors in frontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:927-34.
 13. Arora RC, Meltzer HY. Serotonin 2 (5-HT₂) receptor binding in frontal cortex of schizophrenic patients. *J Neural Transm Gen Sect* 1991;85:19-29.
 14. Dean B, Hayes W, Hill C, Copolov D. Decreased serotonin_{2A} receptors in Brodmann's area 9 from schizophrenic subjects. A pathological or pharmacological phenomenon? *Mol Chem Neuropathol* 1998;34:133-45.
 15. Dean B, Hussain T, Hayes W, Scarr E, Kitsoulis S, Hill C, Opeskin K, Copolov DL. Changes in serotonin 2A and GABA(A) receptors in schizophrenia: studies on the human dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurochem* 1999;72:1593-9.
 16. Mita T, Hanada S, Nishino N, Kuno T, Nakai H, Yamadori T, Mizoi Y, Tanaka C. Decreased serotonin 2 and increased dopamine D₂ receptors in chronic schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1986;21:1407-14.
 17. Joyce JN, Shane A, Lexow N, Winokur A, Casanova MF, Kleinman JE. Serotonin uptake sites and serotonin receptors are altered in the limbic system of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1993;8:315-36.
 18. Whitaker PM, Crow TJ, Ferrier IN. Tritiated LSD binding in frontal cortex schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:278-80.
 19. Schachter M, Geaney DP, Grahame-Smith DG, Cowen PJ, Elliot JM. Increased platelet membrane [3H]-LSD binding in patients on chronic neuroleptic treatment. *Br J Clin Pharmacol* 1985;19:453-7.
 20. Pandey SC. Platelet serotonin-2 receptors in schizophrenia: effects of illness and neuroleptic treatment. *Psychiatry Res* 1993;48:57-68.
 21. Mackay AVP, Doble A, Bird DE. [3H] Spiperone binding in normal and schizophrenic post-mortem human brain. *Life Sci* 1978;23:527-32.
 22. Owen F, Cross AJ, Crow TJ. Neurotransmitter receptors in brain in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1981;63:20-8.
 23. Reynolds GP, Rossor MN, Iversen LL. Preliminary studies of human cortical 5-HT₂ receptors and their involvement in schizophrenia and neuroleptic drug action. *J Neural Transm Suppl* 1983;18:273-7.
 24. Arranz B, Eriksson A, Mellerup E, Plenge P, Marcusson J. Brain 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D} and 5-HT₂ receptors in suicide victims. *Biol Psychiatry* 1994;35:457-63.
 25. Peroutka SJ, Snyder SH. Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, alpha-adrenergic and histamine to clinical potency. *Am J Psychiatry* 1980;137:1518-22.
 26. André TH, Mikuni M, Tong CY, Koenig JJ, Meltzer HY. Differential effect of subchronic treatment with various neuroleptic agents on serotonin₂ receptors in rat cerebral cortex. *J Neurochem* 1986;46:191-7.
 27. Arora RC, Meltzer HY. Effect of clozapine treatment on serotonin-2 receptor binding in the blood platelets of schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 1994;10:109-14.
 28. Gothert M, Propping P, Bonisch H, Bruss M, Nothen MM. Genetic variation in human 5-HT receptors: potential pathogenetic and pharmacological role. *Ann NY Acad Sci* 1998;861:26-30.
 29. Serretti A, Cusin C, Lorenzi C, Lattuada E, Lilli R, Smeraldi E. Serotonin-2A receptor gene is not associated with symptomatology of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000;96:84-7.
 30. Joobor R, Benkelfat C, Brisebois K, Toulouse A, Turecki G, Lal S, Bloom D, Labelle A, Lalonde P, Fortin D, Alda M, Palmour R, Rouleau GA. T102C polymorphism in the 5-HT_{2A} gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:141-6.
 31. Lin CH, Tsai SJ, Yu YW, Song HL, Tu PC, Sim CB, Hsu CP, Yang KH, Hong CJ. No evidence for association of serotonin-2A receptor variant (102T/C) with schi-

- zophrenic or clozapine response in a Chinese population. *Neuroreport* 1999;10:57-60.
32. Shinkai T, Ohmori O, Kojima H, Terao T, Suzuki T, Abe K. Negative association between T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene and schizophrenia in Japan. *Hum Hered* 1998;48:212-5.
 33. Williams J, McGuffin P, Nothen M, Owen MJ and the EMAS Collaborative Group. Meta-analysis of association between the 5-HT2A receptor T102C polymorphism and schizophrenia. *Lancet* 1997;349:1221.
 34. Arranz MJ, Collier D, Sodhi M. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. *Lancet* 1995;346:281-2.
 35. Arranz MJ, Collier DA, Munro J. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT2A receptor and clinical response to clozapine. *Neurosci Lett* 1996;217:177-8.
 36. Hernandez I, Sokolov BP. Abnormalities in 5-HT2A receptor mRNA expression in frontal cortex of chronic elderly schizophrenics with varying history of neuroleptic treatment. *J Neurosci Res* 2000;59:218-25.
 37. Ohara K, Nagai M, Tani K, Tsukamoto T, Ohara K. Schizophrenic and the serotonin2A receptor promoter polymorphism. *Psychiatry Res* 1999;85:221-4.
 38. Kouzmenko AP, Scaffidi A, Pereira AM, Hayes WL, Copolov DL, Dean B. No correlation between a(1438)G polymorphism in 5-HT2A receptor gene promoter and the density of frontal cortical 5-HT2A receptors in schizophrenia. *Hum Hered* 1999;49:103-5.
 39. Birkett JT, Arranz MJ, Munro J, Osburn S, Kerwin RW, Collier DA. Association analysis of the 5-HT2A gene in depression, psychosis and antipsychotic response. *Neuroreport* 2000;9:2017-20.
 40. Arranz B, San L, Rosel P, Callado LF, Meana JJ. La neurotransmisión monoaminérgica en el suicidio. I. El sistema serotoninérgico. *Psiquiatr Biol* 1997;4:205-12.
 41. Turecki G, Briere R, Dewar K, Antonetti, Lesage AD, Seguin M, et al. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am J Psychiatry* 1999;156:1456-8.
 42. Zhang HY, Ishigaki T, Tani K, Chen K, Shih JC, Miyasato K, Ohara K. Serotonin2A receptor gene polymorphism in mood disorders. *Biol Psychiatry* 1997;41:768-73.
 43. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Smeraldi E. No association between serotonin-2A receptor gene polymorphism and psychotic symptomatology of mood disorders. *Psychiatry Res* 1999;86:203-9.
 44. Cook EH, Fletcher KE, Wainwright M, Marks N, Yan S-Y, Leventhal BL. Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT2A receptor: Identity with frontal cortex serotonin 5-HT2A receptor. *J Neurochem* 1994;63:465-9.
 45. Du L, Bakish D, Lapierre YD, Ravindran AV, Hrdina PD. Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. *Am J Med Genet* 2000;96:56-60.
 46. Sher L, Goldman D, Ozaki N, Rosenthal NE. The role of genetic factors in the etiology of seasonal affective disorder and seasonality. *J Affect Disord* 1999;53:203-10.
 47. Ohara K, Nagai M, Tsukamoto T, Tani K, Suzuki Y, Ohara K. 5-HT2A receptor gene promoter polymorphism 1438G/A and mood disorders. *Neuroreport* 1998;9:1139-41.
 48. Gutiérrez B, Bertranpetit J, Collier D, Arranz MJ, Valls V, Guillamat R, Van Os J, Fañanas L. Genetic variation of the 5-HT2A receptor gene and bipolar affective disorder. *Hum Genet* 1997;100:582-4.
 49. Mahieu B, Souery D, Lipp O, Mendelbaum K, Verheyen G, De Maertelaer V, et al. No association between bipolar affective disorder and a serotonin receptor (5-HT2A) polymorphism. *Psychiatry Res* 1997;70:65-9.
 50. Nicolini H, Cruz C, Camarena B, Orozco B, Kennedy JL, King N, et al. DRD2, DRD3 and 5-HT2A receptor genes polymorphisms in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1996;1:6461-5.
 51. Frisch A, Michaelovsky FA, Rockah R, Amir I, Hermesh H, Laor N, et al. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:205-9.
 52. Hinney A, Ziegler A, Nothen MM, Remschmidt H, Hebebrand J. 5-HT2A receptor gene polymorphisms, anorexia nervosa and obesity. *Lancet* 1997;350:1324-5.
 53. Spigset O, Andersen T, Hagg S, Mjondal T. Enhanced platelet serotonin 5-HT2A receptor binding in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:469-73.
 54. Nacmias B, Ricca V, Tedde A, Mezzani B, Rotella CM, Sorbi S. 5-HT2A receptor gene polymorphism in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Neurosci Lett* 1999;277:134-6.
 55. Peirson AR, Heuchert JW, Thomala L, Berk M, Plein H, Cloninger CR. Relationship between serotonin and the temperament and character inventory. *Psychiatry Res* 1999;89:29-37.
 56. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Sheline YI, Berman ME, Csernansky JG. Impulsive aggression in personality disorder correlates with platelet 5-HT2A receptor binding. *Neuropsychopharmacology* 1997;16:211-6.
 57. Stein MB, Chartier MJ, Kozak MV, King N, Kennedy JL. Genetic linkage to the serotonin transporter protein and 5-HT2A receptor genes excluded in generalized social phobia. *Psychiatry Res* 1998;81:283-91.

Correspondencia:
 Belén Arranz
 Benito Menni, CASM
 Dr. Antoni Pujadas 38
 08830 Sant Boi de Llobregat (Barcelona)
 E-mail: lsanm@intersep.org