

El consumo de risperidona disminuye la expresión de 5-HT_{2A} y SERT sin modificar la expresión de D₃, D₅ y DAT en PBMC de pacientes con esquizofrenia

Pavón Romero Lenin¹, Alvarez-Herrera Samantha¹, Rosel Vales Mauricio², Pérez-Sánchez Gilberto¹, Becerril-Villanueva Enrique¹, Flores Medina Yvonne², Maldonado-García José Luis¹, Saracco-Álvarez Ricardo³, Escamilla-Orozco Raúl Iván².

¹Laboratorio de Psicoimmunología, Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz"; ²Clinica de Esquizofrenia, Dirección de Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz"; ³Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz". *lkuriaki@inprf.gob.mx

Introducción

Los receptores y transportadores de dopamina (DA) y serotonina (5-HT) son actores principales en la patofisiología de la esquizofrenia y se han reportado alteraciones en su expresión tanto en sistema nervioso central como en leucocitos de pacientes. Los leucocitos expresan estas moléculas que son funcionales y les permiten responder a los estímulos endógenos y exógenos, como los antipsicóticos. Cada antipsicótico induce un patrón molecular de alteraciones en la función y el fenotipo de los leucocitos, sin embargo, la politerapia con la que son tratados los pacientes con esquizofrenia dificulta la determinación de los efectos moleculares de estos fármacos.

Objetivos

Evaluar los niveles de mRNA de D₃, D₅, DAT, 5-HT_{2A} y SERT en PBMC de voluntarios sanos (HV) y en pacientes con esquizofrenia en diferentes condiciones terapéuticas: pacientes vírgenes (DN), pacientes lavados (DF) y pacientes en monoterapia por máximo 40 semanas con risperidona (R); para evaluar la correlación de estos parámetros con la escala PANSS y el tiempo de consumo de risperidona.

Metodología

Las muestras de sangre se obtuvieron por punción venosa humeral; cada una de ellas se procesó usando un gradiente de densidad para obtener las PBMC, las cuales se almacenaron en trizol[®]. Se obtuvo cDNA a partir del mRNA de las muestras. A partir del cDNA se realizó la determinación cuantitativa de la expresión de 5-HT_{2A}, SERT, D₃, D₅ y DAT por RT-PCR usando sondas TaqMan[®]. La severidad de la sintomatología se evaluó con la escala PANSS de cinco componentes en su versión en español.

Resultados

Tabla 1. Parámetros demográficos y puntajes de la escala PANSS y subescalas de participantes en el estudio.

Parameter	HV	DN	DF	R	F or H value	P
n	10	11	17	28	-	-
Age ^b	27.30 ± 4.71	33.27 ± 13.86	38.24 ± 12.15	28.00 ± 8.74	H (3)= 7.751	0.0514
BMI index ^a	24.02 ± 2.58	26.22 ± 3.22	25.44 ± 3.31	25.73 ± 3.18	F (3,62)= 0.982	0.4069
Gender female: male	4: 6	4: 7	6: 11	9: 19	-	-
Smoke yes: no	1: 9	4: 7	7: 10	10: 18	-	-
PANSS total and subscale scores						
TOTAL ^a	-	85.73 ± 20.30	95.47 ± 19.45	73.36 ± 17.46	F (2,53)= 7.652	0.0012
Positive subscale ^a	-	29.18 ± 6.60	30.94 ± 7.80	18.75 ± 7.30	F (2,53)= 17.410	< 0.0001
Negative subscale ^a	-	21.55 ± 9.79	24.00 ± 6.48	22.04 ± 7.57	F (2,53)= 0.452	0.6388
Cognitive subscale ^a	-	17.27 ± 4.92	19.94 ± 4.02	16.46 ± 4.49	F (2,53)= 0.077	0.9254
Excitability subscale ^b	-	8.09 ± 3.98	9.52 ± 3.31	6.75 ± 3.26	H (2)= 6.791	0.0335
Depression subscale ^a	-	9.56 ± 4.56	11.06 ± 3.45	9.35 ± 3.64	F (2,53)= 1.112	0.3365

HV, voluntarios sanos; DN, pacientes vírgenes; DF, pacientes lavados; R, pacientes bajo Tx. con risperidona. media ± SD. ^aANOVA de una vía, prueba *post hoc* Tukey. ^bKruskal Wallis, prueba *post hoc* Dunn's. *(P < 0.05).

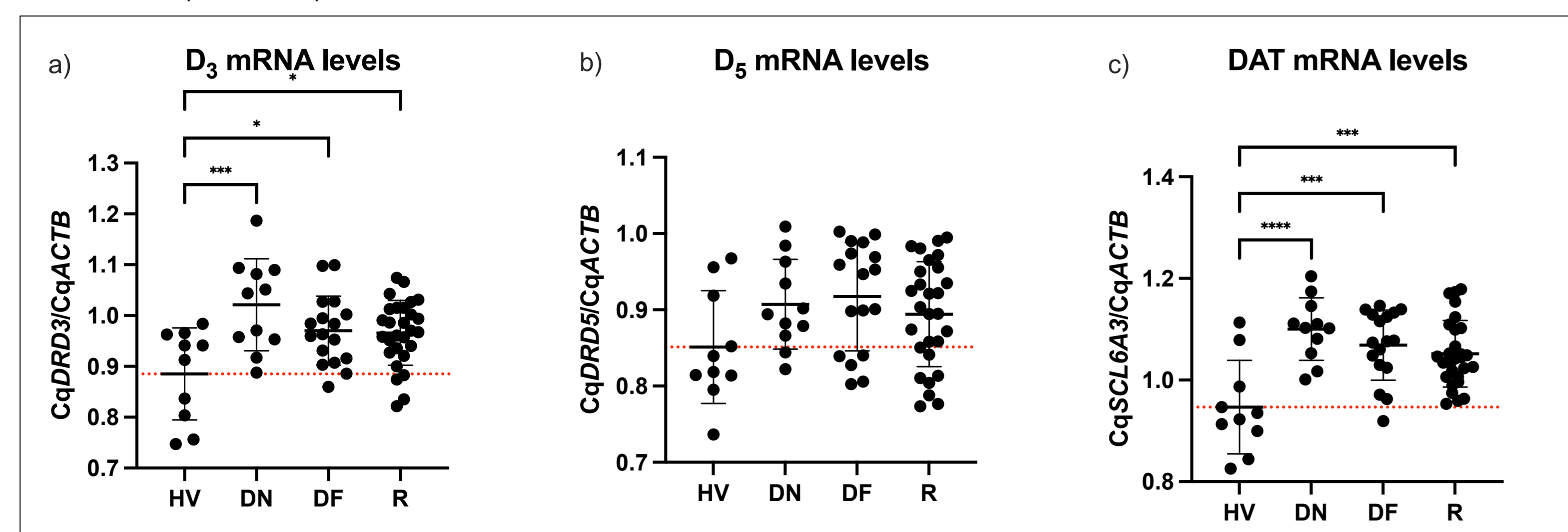
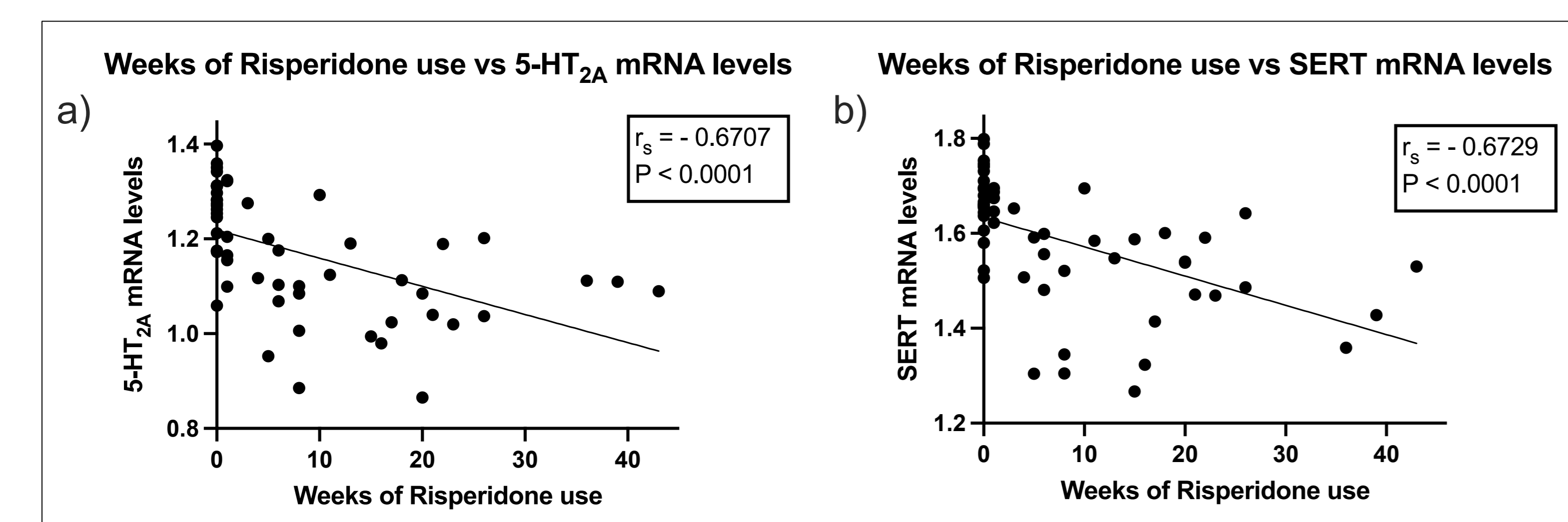


Figura 1. Comparación de los niveles de RNA de receptores de DA y DAT en PBMC de voluntarios sanos (HV), pacientes vírgenes (NP) a Tx., pacientes lavados (DF) y pacientes bajo tratamiento con risperidona (R). a) D₃; b) D₅; c) DAT. La línea roja muestra la media del grupo de voluntarios sanos. * = P < 0.05 y *** = P < 0.001.



Discusión

Este reporte es pionero en demostrar los efectos de la monoterapia con risperidona en la expresión de receptores y transportadores de DA y 5-HT en PBMC de pacientes con esquizofrenia. La disminución de la expresión de componentes del sistema serotoninérgico en PBMC y su correlación con la sintomatología clínica y el tiempo de consumo del fármaco, demuestran que risperidona causa efectos de importancia en periferia. La disminución de la expresión de 5-HT_{2A} y SERT en PBMC causado por el consumo de risperidona posiblemente se explique por un mecanismo no asociado a la interacción fármaco-receptor. La explicación de esta aseveración se sustenta en que el principal regulador de la expresión de 5-HT_{2A} y SERT es la concentración de 5-HT y reportes previos demuestran que los pacientes con esquizofrenia sin tratamiento muestran niveles séricos de 5-HT disminuidos; también se reportado que el consumo de otros antipsicóticos atípicos como clozapina, aumenta la 5-HT sérica. Nuestros resultados junto con el estado del arte permiten plantear la posibilidad de que risperidona aumenta los niveles de 5-HT en suero, efecto que causa la disminución de la expresión de 5-HT_{2A} y SERT en PBMC de los pacientes medicados hasta 40 semanas.

Conclusiones

Nuestros resultados muestran que risperidona no modifica la elevada expresión de los componentes del sistema dopaminérgico en PBMC, pero sí disminuye significativamente la alta expresión de 5-HT_{2A} y SERT en PBMC de pacientes. Nuestros resultados presentan al 5-HT_{2A} y SERT como posibles herramientas moleculares útiles para el seguimiento clínico de pacientes con esquizofrenia bajo tratamiento con risperidona.

Bibliografía

- D'Ascola, A., Bruschetta, G., Zanghi, G., Campo, S., Medica, P., Campana, S., ... Ferlazzo, A. M. (2018). Changes in plasma 5-HT levels and equine leukocyte SERT expression in response to treadmill exercise. *Research in Veterinary Science*, 118, 184–190. doi:10.1016/j.rvsc.2018.02.012.
- Ertugrul, A., Ucar, G., Basar, K., Demir, B., Yabanoglu, S., & Ulug, B. (2007). Influence of clozapine on platelet serotonin, monoamine oxidase and plasma serotonin levels. *Psychiatry Research*, 149(1–3), 49–57. doi:10.1016/j.psychres.2005.12.009.
- Penedo, M. A., Rivera-Baltanás, T., Pérez-Rodríguez, D., Allen, J., Borrajo, A., Alonso Crespo, D., ... Agis-Balboa, R. C. (2021). The role of dopamine receptors in lymphocytes and their changes in schizophrenia. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 12, 100199. doi:10.1016/j.bbih.2021.100199.

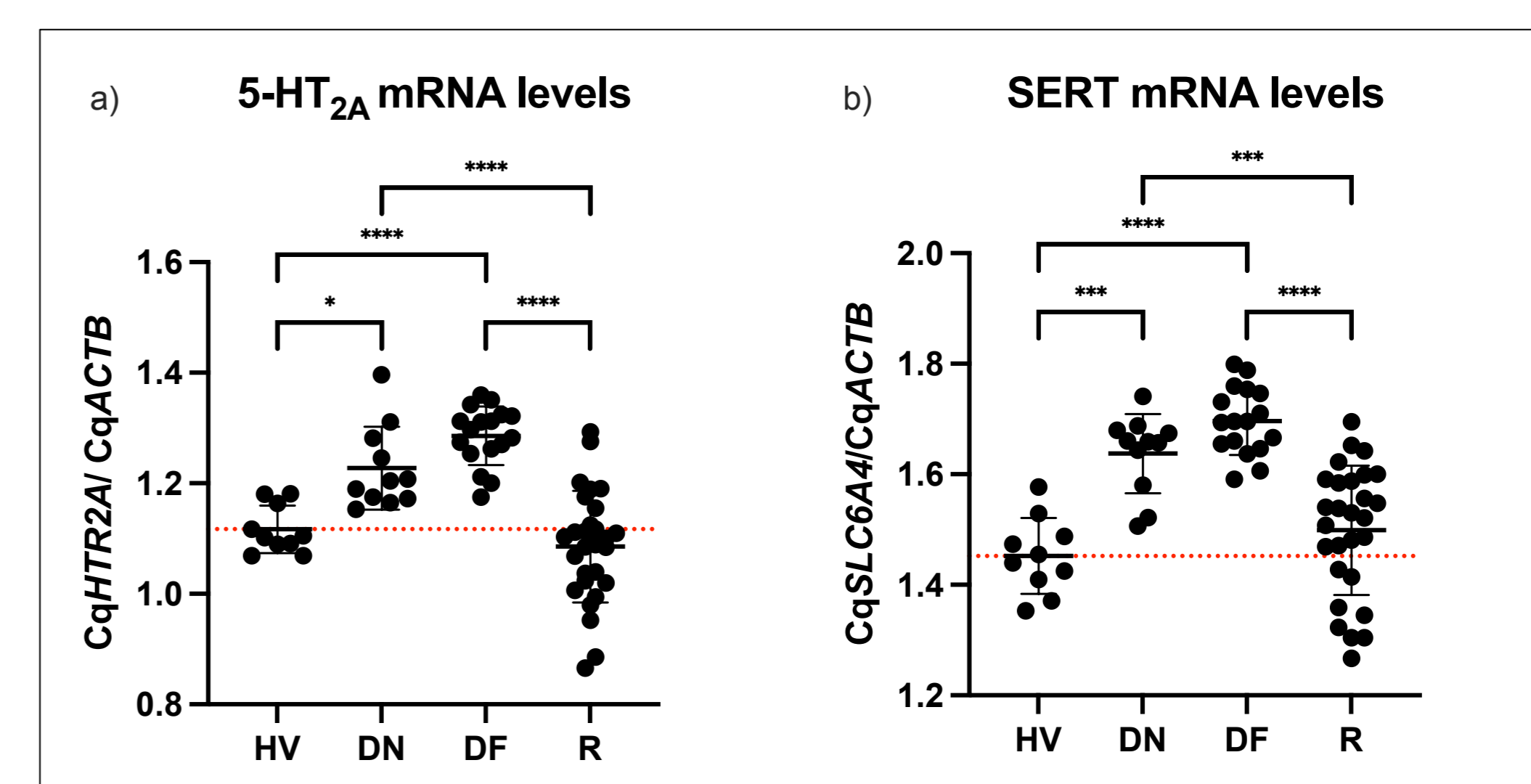


Figura 2. Comparación de los niveles de RNA de 5-HT_{2A} y SERT en PBMC de voluntarios sanos (HV), pacientes vírgenes (NP), pacientes lavados (DF) y pacientes bajo tratamiento con risperidona (R). a) 5-HT_{2A}; b) SERT. La línea roja muestra la media del grupo de voluntarios sanos. * = P < 0.05 y *** = P < 0.001.

Tabla 2. Correlaciones de puntajes de la escala PANSS y subescalas y niveles de expresión de receptores y transportadores de DA y 5-HT.

Receptor or transporter	D ₃	D ₅	DAT	5HT _{2A}	SERT
Scale/subscale score					
PANSS Total	r _s = -0.1501 P = 0.2785	r _s = -0.1611 P = 0.2447	r = -0.1352 P = 0.3297	r = 0.5801 P < 0.0001	r _s = 0.5199 P < 0.0001
Positive	r = -0.1306 P = 0.2465	r _s = -0.1258 P = 0.3647	r _s = 0.0010 P = 0.9939	r = 0.5608 P < 0.0001	r _s = 0.5698 P < 0.0001
Negative	r = -0.0200 P = 0.8858	r _s = -0.0533 P = 0.7178	r _s = -0.1353 P = 0.3293	r = 0.2426 P = 0.0772	r _s = -0.0409 P = 0.7689
Cognitive	r = -0.2433 P = 0.0763	r _s = -0.1106 P = 0.4258	r = -0.1581 P = 0.2534	r = 0.0364 P = 0.0073	r _s = 0.2578 P = 0.0598
Excitability	r _s = -0.0763 P = 0.5833	r _s = -0.1037 P = 0.4554	r _s = -0.2180 P = 0.1133	r _s = 0.2346 P = 0.0878	r _s = 0.2057 P = 0.1356
Depression	r _s = -0.1877 P = 0.1742	r _s = -0.1659 P = 0.2306	r _s = -0.0332 P = 0.8113	r _s = 0.1680 P = 0.2245	r _s = 0.3679 P = 0.0067

r, prueba de correlación de Pearson; r_s, prueba de correlación de rangos de Spearman

Figura 3. Correlaciones fuertes entre el tiempo de consumo de risperidona (semanas) vs. la expresión de 5-HT_{2A} y SERT en PBMC de pacientes con esquizofrenia. a) tiempo de consumo de risperidona vs. expresión de 5-HT_{2A}; b) tiempo de consumo de risperidona vs. Expresión de SERT. Prueba de correlación de rangos de Spearman.