



Caso clínico

Receptor dopaminérgico D3 en las personalidades *inseguras* de Kurt Schneider



Guillermo Colombo^{a,b,*}, Delia E. Ostera^c y Marcelo Pugliesi^c

^a Consultorio, Rosario, Argentina

^b Sanatorio Alem, Rosario, Argentina

^c Instituto de Bioquímica Clínica, Rosario, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de abril de 2014

Aceptado el 27 de abril de 2014

Palabras clave:

Receptor dopaminérgico D3

Inseguros

Ácido desoxirribonucleico

R E S U M E N

En el siguiente trabajo investigamos la relación entre el polimorfismo en el receptor dopaminérgico D3 –Ser9Gly– (rs6280) con las personalidades «inseguras» descritas por K. Schneider. Obtuvimos el ADN de 10 pacientes diagnosticados como *inseguros de sí mismos* y se comparó con el de 4 pacientes controles. Los resultados evidencian una fuerte asociación entre los genotipos Ser9/Gly9 y Gly9/Gly9 y las personalidades inseguras.

© 2014 Elsevier España, S.L. y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Todos los derechos reservados.

Dopaminergic D3 receptor in the Kurt Schneider *insecure* personalities

A B S T R A C T

The following work investigates the relationship between dopaminergic D3 receptor –Ser9Gly– (rs6280) polymorphism and the «insecure» personalities described by K. Schneider. The DNA obtained from 10 patients diagnosed as «unsure of themselves» was compared with that of 4 control patients. The results suggest a strong association between the Ser9/Gly9 y Gly9/Gly9 genotypes and insecure personalities.

© 2014 Elsevier España, S.L. and Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. All rights reserved.

Keywords:

Dopaminergic D3 receptor

Insecure

Deoxyribonucleic acid

Introducción

Se han clonado hasta 5 receptores dopaminérgicos (D1–D5), que han sido clasificados en 2 subfamilias. La subfamilia D1 incluye a los receptores D1 y D5, y la subfamilia D2 incluye a los receptores D2, D3 y D4¹³. El gen que codifica para el receptor de dopamina D3 (DRD3) se localiza en el cromosoma 3q13.3 y consiste en 6 exones y 5 intrones, superando los 40.000 pares de bases. Se han descrito 3 variantes del receptor, según la delección del segundo y/o tercer exón⁴. El primer polimorfismo descrito del gen DRD3, y también el más estudiado, fue el DRD3 Ser9/Gly, también llamado DRD3 Ball. Dicho polimorfismo consiste en la sustitución del aminoácido

serina por el aminoácido glicina en la posición 9 del extremo extracelular N-terminal del receptor, debido a un cambio del nucleótido adenina por el nucleótido guanina en el exón 1 del gen⁹. En cuanto a las alteraciones intrafenotípicas asociadas al polimorfismo DRD3 Ser9/Gly, un estudio funcional en células CHO reveló diferencias alélicas en la afinidad por dopamina. Las células homocigotas para el alelo Gly mostraban una significativa mayor afinidad por dopamina que las homocigotas y heterocigotas Ser/Ser, postulándose que, probablemente, esto alteraría la estructura terciaria del receptor y, en consecuencia, se vería afectada la afinidad por la unión a dopamina¹.

Las personalidades *inseguras* son temerosas, con deficiente confianza en sí mismas y con íntima inseguridad. La inseguridad puede surgir tanto en el terreno físico como en el aspecto social. En cuanto al aspecto sexual, Schneider hace notar que la inseguridad se desarrolla, también, en este aspecto. Son pacientes éticamente

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: g-colombo@hotmail.com (G. Colombo).

escrupulosos, pero en muchos casos con fantasías sexuales que consideran perversas, contra las que luchan. Otros son autoexigentes, culpabilizándose severamente cuando no pueden lograr sus objetivos propuestos. En el texto original describe a las mujeres «solteronas» y a los varones «masturbadores». Dentro de este grupo se encuentran, también, las personalidades descritas como *sensitivas* por Ernst Kretschmer, proclives a desarrollos paranoides^{17,11}. En la práctica clínica se observan erecciones dificultosas en varones, y frigidez o falta de contacto sexual en las mujeres.

Materiales y métodos

Población en estudio

Se incluyeron en el estudio 8 pacientes que acudieron al consultorio; eran de raza blanca y con edades comprendidas entre los 20 y los 65 años, compartiendo estas características con los sujetos controles.

Métodos de análisis

A pacientes y controles se les extrajo sangre entera con EDTA por venopunción, sobre la que se realizó la extracción de ADN genómico mediante el método de extracción líquido-sólido en columna. Se emplea el ADN extraído para amplificar un fragmento del gen en estudio (localizado en el cromosoma 3q13,3) por el método de reacción en cadena de la polimerasa utilizando primers específicos². El producto obtenido por amplificación se somete a digestión con enzimas de restricción y posterior separación de los fragmentos mediante electroforesis en gel de poliacrilamida y revelado con SYBR® Safe. El presente método permite determinar el genotipo del receptor de dopamina DRD3, identificando 2 variantes alélicas que difieren en el aminoácido en posición 9, donde se reemplaza una glicina por una serina. Los genotipos posibles entonces serán: Ser9/Ser9, Ser9/Gly9 o Gly9/Gly9.

Resultados

Mientras que en los 4 pacientes controles (100%) se encontró el genotipo Ser9/Ser9, en 8 de los 10 pacientes *inseguros* (80%) se encontró un resultado diferente al anterior, presentando 5 pacientes (50% de los *inseguros* y 62,5% de los casos positivos) el genotipo Ser9/Gly9, y 3 pacientes (30% de los *inseguros* y 37,5% de los casos positivos), Gly9/Gly9.

Clínicamente los pacientes llegaron a consulta por síntomas somáticos-hipocondríacos (100%) y crisis de pánico (87,5%).

Además de ser homogéneos clínicamente, estos pacientes también compartían características intrafenotípicas. Los 3 pacientes con genotipo Gly9/Gly9 (100%) presentaban hiperdopaminergia plasmática (50 o más pg/ml), mientras que en uno de los 5 pacientes con genotipo Ser9/Gly9 (20%) se encontró hiperdopaminergia plasmática. De los 4 pacientes con dopamina plasmática normal, 3 de ellos presentaban valores entre 42 y 50 pg/ml, y en el cuarto se encontró elevación de 3-metoxi 4-hidroxi feniletilelglicol) plasmático, metabolito de la noradrenalina, producto indirecto de la vía de metabolización de la dopamina por la enzima dopamina beta hidroxilasa (Bannon et al., 2001, en Aparici Virgili, 2006).

En cuanto al fenotipo, se observó que 8 de los 10 pacientes (80%) presentaban rasgos faciales angulosos. Si bien dentro de pesos normales, todos los pacientes tenían tendencia a ser delgados y 2 de ellos (un hombre y una mujer) eran longilíneos, pudiendo observarse una tendencia hacia biotipos ectomorfo. Siete de los 8 pacientes con rasgos angulosos (87,5%) eran varones, y solo una (33,3%) de las 3 mujeres. Siguiendo las diferencias de género, se halló que las 3 mujeres estudiadas (100%) fueron casos

genotípicamente positivos, mientras que entre los varones lo fueron 5 de 7 (71,4%).

Respecto a la herencia, 2 de los 10 pacientes *inseguros* presentaban familiares de primer grado con diagnóstico de trastorno bipolar (25%), 3 con familiares de primer grado con episodios depresivos (30%); uno con familiar de primer grado con trastorno obsesivo de la personalidad; otro con familiar de primer grado con trastorno de angustia; otro con familiar de segundo grado inseguro de sí mismo; y 2 (20%) no tenían antecedentes. Esto coincide parcialmente con los estudios de Kretschmer (citado por Schneider), quien observaba parientes ciclotímicos y esquizotímicos entre sus casos.

Finalmente, encontramos que 5 de los 10 pacientes *inseguros* (50%) presentaron al menos un episodio de HTA, siendo 4 (80%) de ellos Ser9/Gly9. Este hallazgo de HTA en pacientes con polimorfismo Ser9/Gly9 ha sido estudiado, aunque no ha sido replicado en todos los estudios¹⁹. La dopamina promueve la natriuresis por inhibición de la bomba de NaCl en el túbulo renal proximal y distal, proceso que se vería afectado en el polimorfismo Ser9/Gly9.

En cuanto al tratamiento, el 100% de los pacientes obtuvieron una remisión total, siendo un solo caso recidivante (12,5%). De los 10 pacientes *inseguros*, uno realizó solo psicoterapia, 3 respondieron a benzodiazepinas y 5 obtuvieron remisión solo con antidepresivos. En 6 pacientes se utilizaron antipsicóticos; en 2 de ellos (33%) no se encontró efectividad, y en los otros 4 fueron efectivos sobre los síntomas sexuales (masturbación excesiva, temor a la homosexualidad, por ejemplo) descritos por K. Schneider, pero no influyeron sobre los síntomas somáticos-hipocondríacos y/o de pánico. El tratamiento con IRSS pareció de elección; hay estudios que muestran que el tratamiento crónico con estos antidepresivos aumenta el ARNm DRD3, revirtiendo el efecto inicial del estrés⁸.

Discusión

DRD3 se encuentra localizado en el cromosoma 3 (3q13.3)¹². Las regiones en las que se ha encontrado alta densidad de estos receptores implican el núcleo accumbens, los ganglios basales (núcleo caudado, estriado, globo pálido), la sustancia negra, el hipotálamo, el tálamo, la amígdala, el hipocampo y el córtex prefrontal^{15,18,3,16}, y se colocan en el túbulo renal proximal y distal¹⁹. Estas regiones son las que se muestran implicadas en los síntomas que aparecen en las personalidades *inseguras* y en los episodios de HTA que estos sufren. Sin embargo, lo distintivo del cuadro es la inseguridad que muestran estos pacientes a nivel sexual. Al respecto, las vías amigdalostriales parecen las implicadas, como lo evidencian algunos estudios (Lanuza et al., 2008).

En las clasificaciones actuales se puede encontrar a las personalidades *inseguras* dentro de los trastornos obsesivos de la personalidad¹⁴. Sin embargo, en nuestro trabajo se observa la importancia que da K.¹⁷ a separar las personalidades *inseguras* como entidad. De los estudios genéticos actuales, muy pocos muestran una relación entre los genotipos Gly9/Gly9⁶ y Ser9/Gly9¹⁰ y los trastornos obsesivos de la personalidad; además, estos estudios, si bien estadísticamente significativos, no muestran una fuerte asociación entre polimorfismo y disfunción. Creemos que esto se debe a que en la actualidad se pierden los diagnósticos de pequeños grupos homogéneos de pacientes compatibles genéticamente dentro de grandes dimensiones diagnósticas; por ejemplo, las personalidades *inseguras* se diluyen dentro del espectro de personalidades obsesivas.

A pesar de tratarse de estilos de la personalidad (Eje II del DSM-IV)⁷, creemos que los *inseguros* plantean verdaderos problemas clínicos (Eje I del DSM-IV), ya que son personalidades egodistónicas y propensas a descompensaciones (incluso clínicas, como se observó en los episodios de HTA que sufrieron el 50% de los pacientes *inseguros*), con genotipos identificados que proponen un desafío farmacológico a futuro.

Conclusiones

En primer lugar, cabe mencionar que la gran mayoría de los científicos actuales están de acuerdo en que los trastornos psiquiátricos son poligénicos. En tal sentido sería de capital importancia el estudio de diversos polimorfismos genéticos en un mismo individuo; al respecto se están estudiando diferentes estrategias moleculares para analizar múltiples polimorfismos de nucleótidos simples en una misma persona (McLeod et al., 2001, en¹²).

Pero, en segundo lugar, nuestro trabajo demuestra que debemos buscar diferentes «prototipos» dentro de cada cuadro diagnóstico para un correcto estudio genético. Esto es planteado por¹⁴, aunque el riesgo es disminuir el número de individuos dentro de cada subdiagnóstico, lo que limita la potencia de los estudios⁵. Cuanto más homogéneo sea el grupo en estudio en su aspecto clínico, fenotípico, intrafenotípico y hereditario, más probable será encontrar hallazgos genéticos más concisos.

La combinación de ambos métodos parece prometedora.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Basile VS, Masellis M, Potkin SG, Kennedy JL. Pharmacogenomics in schizophrenia: The quest for individualized therapy. *Hum Mol Genet.* 2002;11:2517–30.
2. Crocq MA, Mant R, Asherson P, Williams J, Hode Y, Mayerova A, et al. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *J Med Genet.* 1992;29:858–60.
3. Díaz MR, Chappel AM, Christian DT, Anderson NJ, McCool BA. Dopamine D3-like receptors modulate anxiety-like behaviors and regulate GABAergic transmission in the rat lateral/basolateral amygdala. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36:1090–103.
4. Giros B, Martres MP, Sokoloff P, Schwartz JC. Gene cloning of human dopaminergic D3 receptor and identification of its chromosome. *C R Acad Sci III.* 1990;311:501–8.
5. Hemmings S, Stein DJ. Estado actual de los estudios de asociación en el trastorno obsesivo-compulsivo. *Psychiatr Clin North Am.* 2006;29:411–44.
6. Joyce PR, Rogers GR, Miller AL, Mulder RT, Luty SE, Kennedy SA. Polymorphisms of DRD4 and DRD3 and risk of avoidant and obsessive personality traits and disorders. *Psychiatry Res.* 2003;119:1–10.
7. Kaplan H, Sadock B. Sinopsis de Psiquiatría. Madrid, España: Editorial Panamericana; 1998. Primera reimpression, 2000.
8. Lammers CH, Díaz J, Schwartz JC. Selective increase of dopamine D3 receptor gene expression as a common effect of chronic antidepressant treatments. *Mol Psychiatry.* 2000;5:378–88.
9. Lannfelt L, Sokoloff P, Martres MP, Pilon C, Giros B, Jonsson E, et al. Amino acid substitution in the dopamine D3 receptor as a useful polymorphism for investigating psychiatric disorders. *Psychiatric Genet.* 1992;2:249–56.
10. Light KJ, Joyce PR, Luty SE, Mulder RT, Frampton CM, Joyce LR, et al. Preliminary evidence for an association between a dopamine D3 receptor gene variant and obsessive-compulsive personality disorder in patients with major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B:409–13.
11. Marietán H. Curso sobre psicopatía 1; 2004. Disponible en: www.marietan.com
12. Marquet JA. GENSTAR. Polimorfismos genéticos en Psiquiatría. Buenos Aires, Argentina: Editorial Dunken; 2009.
13. Dale M. Sistema nervioso central: otros neurotransmisores y neuromoduladores: dopamina. *Farmacología.* 4.ª ed. Barcelona: Editorial Harcourt; 2000.
14. Millon T. Trastornos de la personalidad. Más allá del DSM-IV. Barcelona: Editorial Masson; 1996.
15. Richtand NM, Liu Y, Ahlbrand R, Sullivan JR, Newman AH, McNamara RK. Dopaminergic regulation of dopamine D3 and D3nf receptor mRNA expression. *Synapse.* 2010;64:634–43.
16. Savitz J, Hodgkinson CA, Martin-Soelch C, Shen PH, Szczepanik J, Nugent A, et al. The functional DRD3 Ser9Gly polymorphism (rs6280) is pleiotropic. Affecting reward as well as movement. *PLoS One.* 2013;8:e54108, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0054108>.
17. Schneider K. Las personalidades psicopáticas. 8.ª ed. Madrid: Ediciones Morata; 1980.
18. Searle G, Beaver JD, Comley RA, Bani M, Tziortzi A, Slifstein M, et al. Imaging dopamine D3 receptors in the human brain with positron emission tomography, [11C]PHNO, and a selective D3 receptor antagonist. *Biol Psychiatry.* 2010;68:392–9.
19. Soma M, Nakayama K, Rahmutula D, Uwabo J, Sato M, Kunimoto M, et al. Ser9Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene is not associated with essential hypertension in the Japanese. *Med Sci Monit.* 2002;8:CR1–4.