

Jaśmina Arabska

**Ocena wybranych czynników immunologicznych i neurotroficznych w przebiegu
schizofrenii z uwzględnieniem zaburzeń metabolicznych**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Klinika Psychogeriatric i Zaburzeń Psychotycznych

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Promotor pracy:

dr hab. n. med. Adam Wysokiński, prof. UM

Łódź 2022

poziom IL-8 w surowicy krwi u pacjentów ze schizofrenią. Obniżone stężenie CX3CL1 u pacjentów ze schizofrenią wykazane w powyższym badaniu prawdopodobnie wynika z dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego, aniżeli stanu zapalnego i zmian w parametrach immunologicznych. Poziom fraktalkiny *in vitro* był nieoznaczalny, co sugeruje że nie jest ona wydzielana przez te komórki. Nie wykazano różnic między osobami zdrowymi i chorymi w wydzielaniu IL-8 *in vitro* niezależnie od stymulacji fitohemaglutyniną. Nie wykazano istotnych różnic dla grup kontrolnych i badanych pod względem poziomu IL-10 w surowicy krwi. Natomiast poziom wydzielania IL-10 *in vitro* był wyższy w komórkach stymulowanych w porównaniu z niestymulowanymi w obu grupach. Wykazano również wpływ leczenia normotymicznego na obniżenie stężenia IL-8 i podwyższenie fraktalkiny, co wskazywałoby na efekt normalizacji tych czynników zapalnych pod wpływem leczenia.

Powyższe wyniki uzasadniają konieczność uwzględnienia statusu metabolicznego i obecności objawów depresyjnych w ocenie czynników zapalnych oraz neurotroficznych w badaniach nad schizofrenią. W dodatku stosowane leki psychotropowe mogą być czynnikami zakłócającymi wyniki analizy parametrów immunologicznych u pacjentów chorujących na tę chorobę.

6. STRESZCZENIE

Etiologia schizofrenii jest wieloprzyczynowa, a czynniki immunologiczne i neurotroficzne prawdopodobnie mają w niej swój udział. W powyższej pracy przeanalizowano stężenia NT-3, BDNF, MMP-9, IL-6, TNF- α , IL-8, IL-10 oraz nowopoznanej chemokiny CX3CL1 (fraktalkiny), która ulega ekspresji na neuronach mózgu. Ponadto zweryfikowano wpływ objawów depresyjnych i parametrów metabolicznych na stężenia powyższych czynników.

Grupy badane utworzyli pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej, bez ostrych i ciężkich obciążeń somatycznych, natomiast grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe. Zebrano dane kliniczne, oceniono nasilenie objawów schizofrenii (skala PANSS), nasilenie objawów depresyjnych (skala CDSS). Zmierzono parametry metaboliczne: BMI, WHR, lipidogram, glikemię na czczo, ciśnienie krwi, skład ciała metodą BIA i DEXA. Oznaczono poziom surowicy krwi: NT-3, BDNF, MMP-9, IL-6, TNF- α , IL-8, IL-10 i fraktalkiny. IL-8, IL-10 i fraktalkinę oznaczono również w warunkach *in vitro* – zastosowano metodę cytometryczną, komórki jednojądrzaste izolowano z krwi pełnej, następnie hodowlę komórkową PBMC inkubowano z fitohemaglutyniną lub bez niej.

Stwierdzono brak różnic w poziomie NT-3 w surowicy krwi u pacjentów ze schizofrenią w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie NT-3 było najwyższe u pacjentów z depresją i objawami negatywnymi, a najniższe w podgrupie pacjentów bez tych objawów. Wykazano, że u pacjentów chorych na schizofrenię obecność objawów depresyjnych, a nie negatywnych ma wpływ na poziom NT-3. Zaobserwowano, że poziom BDNF w grupie schizofrenii był istotnie niższy, a poziom MMP-9 nie różnił się istotnie. Stwierdzono wpływ nadciśnienia i otyłości na poziom MMP-9 oraz stężenia cholesterolu HDL, trójglicerydów i skurczowego ciśnienia tętniczego na BDNF. Stężenia TNF- α i IL-6 nie różniły się między osobami chorymi na schizofrenię i zdrowymi. Wykazano wpływ masy ciała, BMI, FMI, WHR, masy całkowitej tkanki tłuszczowej, masy tkanki beztłuszczowej, wartości ciśnienia, cholesterolu HDL na stężenie TNF- α . Dla IL-6 związek wykazano dla WHR, stężenia cholesterolu HDL i TGA. Zaobserwowano obniżony poziom fraktalkiny i podwyższony poziom IL-8 w surowicy krwi pacjentów ze schizofrenią. Nie wykazano różnic dla poziomu IL-10 w surowicy krwi, natomiast w hodowli *in vitro* poziom IL-10 był wyższy w komórkach stymulowanych niż w niestymulowanych w obu grupach. Nie obserwowano związku pomiędzy stężeniami IL-8, IL-10 oraz fraktalkiny oraz parametrami metabolicznymi. Wykazano związek między przyjmowaniem leków stabilizujących nastrój oraz poziomem IL-8 i fraktalkiny.

Powyższe wyniki uzasadniają konieczność uwzględnienia statusu metabolicznego, obecności objawów depresyjnych oraz stosowanego leczenia (szczególnie normotymicznego) w badaniach czynników neurotroficznycych oraz immunologicznych w schizofrenii.

7. SUMMARY

The etiology of schizophrenia is multifactorial, and immune and neurotrophic factors are likely to contribute in this process. In the above study, we analyzed the concentrations of NT-3, BDNF, MMP-9, IL-6, TNF- α , IL-8, IL-10 and the newly discovered chemokine CX3CL1 (fractalkine), which is expressed on brain neurons. In addition, the influence of depressive symptoms and metabolic parameters on the concentrations of the above factors were verified.

The study groups were formed by patients with a diagnosis of paranoid schizophrenia, without acute and severe somatic burdens, while the control group consisted of healthy subjects. Clinical data were collected: severity of schizophrenia symptoms (PANSS scale), severity of depressive symptoms (CDSS scale) was assessed. Metabolic parameters were measured: BMI, WHR, lipidogram, fasting glucose, blood pressure, body composition by BIA and DEXA. Serum levels were determined: NT-3, BDNF, MMP-9, IL-6, TNF- α , IL-8, IL-10 and fractalkine. IL-8, IL-10 and fractalkine were also measured in vitro with a cytometric method, mononuclear cells were isolated from whole blood, then PBMC cell culture was incubated with or without phytohemagglutinin.

There were no differences in serum NT-3 levels in patients with schizophrenia compared to controls. NT-3 levels were highest in patients with depression and negative symptoms, and lowest in the subgroup of patients without these symptoms. It was shown that in schizophrenic patients, the presence of depressive symptoms rather than negative symptoms has an effect on NT-3 levels. It was observed that BDNF levels were significantly lower in the schizophrenia group, while MMP-9 levels were not significantly different. Hypertension and obesity were found

to affect MMP-9 levels, as well as HDL cholesterol, triglycerides and systolic blood pressure levels on BDNF. TNF- α and IL-6 concentrations did not differ between schizophrenia patients and healthy subjects. The effect of body weight, BMI, FMI, WHR, total body fat mass, lean tissue mass, blood pressure values, HDL cholesterol on TNF- α concentrations was shown. For IL-6, the association was shown for WHR, HDL cholesterol levels, and TGA. Reduced levels of fractalkine and increased levels of IL-8 in the serum of patients with schizophrenia were observed. There were no differences for serum IL-10 levels, but in in vitro culture, IL-10 levels were higher in stimulated cells than in unstimulated cells in both groups. No relationship was observed between IL-8, IL-10 and fractalkine levels and metabolic parameters. An association was found between the intake of mood-stabilizing drugs and the levels of IL-8 and fractalkine.

The above results justify the need to consider metabolic status, the presence of depressive symptoms and the treatment (especially mood stabilizers) in the study of neurotrophic and immunological factors in schizophrenia.