

Elżbieta Kozłowska¹, Paulina Żelechowska¹, Tomasz Sobów², Ewa Brzezińska-Błaszczyk¹

Reaktywność układu odpornościowego w niektórych zaburzeniach psychicznych

The reactivity of the immune system in some psychiatric disorders

¹ Zakład Immunologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

² Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Ewa Brzezińska-Błaszczyk, Zakład Immunologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź, e-mail: ewab@csk.umed.lodz.pl

Streszczenie

Jednym z najważniejszych zadań układu odpornościowego jest bez wątpienia obrona organizmu przed patogenami, w tym bakteriami, wirusami, grzybami i pasożytami. Jakiegokolwiek zmiany aktywności tego układu prowadzą do zwiększenia zapadalności na choroby infekcyjne. Pojawiają się doniesienia, zgodnie z którymi u pacjentów cierpiących na choroby psychiczne, np. depresję, schizofrenię czy chorobę dwubiegunową, reaktywność układu odpornościowego jest zmieniona. W pracy przedstawiono informacje dotyczące wybranych elementów odporności nabytej – liczebności i cytotoksyczności komórek NK, aktywności układu dopełniacza, liczebności neutrofilów, aktywności monocytów/makrofagów, stężenia reaktywnych form tlenu, reaktywnych form azotu i białek ostrej fazy (białka C-reaktywnego, lektyny wiążącej mannozę) – u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. Ponadto zaprezentowano dane na temat stężenia cytokin i chemokin (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IP-10, MCP-1, TNF, IFN- γ) u tych chorych. Omówiono także zmiany w odpowiedzi nabytej układu odpornościowego, w tym liczebność subpopulacji limfocytów B i limfocytów T oraz poziom immunoglobulin (IgG, IgM, IgA, IgE). Jako że dane z tego zakresu są bardzo nieliczne i niejednoznaczne, należy prowadzić dalsze badania dotyczące zależności między reaktywnością układu odpornościowego a zaburzeniami psychicznymi.

Słowa kluczowe: układ odpornościowy, zaburzenia psychiczne, psychoneuroimmunologia

Abstract

Without any doubt, one of the most important roles of the immune system is protection against various pathogens, including bacteria, viruses, fungi and parasites. Currently, it is well known that any changes in its activity lead to an increase in the frequency of infectious diseases. There are some data available, suggesting that in patients with psychiatric disorders, such as depressive disorder, schizophrenia or bipolar disorder, immune system reactivity is modified. In this review, the activity of some innate immunity elements, such as the number and the cytotoxic activity of NK cells, the activity of the complement system, the number of neutrophils, the activity of monocytes/macrophages, the concentration of reactive oxygen species and reactive nitric species, the concentration of acute phase proteins (e.g. C-reactive proteins, mannose-binding lectin) in patients with mental disorders is presented. Also, cytokine and chemokine concentrations (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IP-10, MCP-1, TNF, IFN- γ) in patients with psychiatric disorders are discussed. Finally, the alterations in adaptive immunity response, including B cell and T cell subpopulation number, and immunoglobulin levels (IgG, IgM, IgA, IgE) are demonstrated. It should be stressed, however, that data concerning the immune system reactivity in patients with different mental disorders are still scarce and ambiguous. Further studies are needed, therefore, to fully explain the relationship between psychiatric disorders and immune system functioning.

Key words: immune system, psychiatric disorders, psychoneuroimmunology

WPROWADZENIE

Układ odpornościowy jest jednym z najważniejszych systemów organizmu. Składa się z różnych struktur anatomicznych, m.in. grasicy i szpiku kostnego – kluczowych dla prawidłowego różnicowania limfocytów T i limfocytów B – oraz śledziony, węzłów chłonnych, grudek limfatycznych i skupisk tkanki limfatycznej obecnych w przewodzie pokarmowym, układzie oddechowym i skórze. Układ odpornościowy tworzą także różne populacje komórek: limfocyty B, limfocyty T, komórki plazmatyczne, komórki dendrytyczne, granulocyty, monocyty, makrofagi, komórki NK (*natural killers*), komórki tuczne. W procesach immunologicznych ważną rolę odgrywają również czynniki humoralne: białka układu dopełniacza, białka ostrej fazy, cytokiny, chemokiny, immunoglobuliny, które regulują i koordynują właściwy przebieg odpowiedzi immunologicznej.

Układ odpornościowy działa na zasadzie trzech kroków. Pierwszą linię obrony stanowią bariery anatomiczne i czynnościowe, w tym skóra, błony śluzowe wyściełające przewód pokarmowy, układ oddechowy i drogi moczowo-płciowe. Istotnym elementem barier anatomiczno-czynnościowych są ponadto: nabłonek jelitowy, perystaltyka jelit, kwaśne pH soku żołądkowego i fizjologiczna mikroflora układu pokarmowego, skóry, dróg oddechowych i pochwy. Ważną rolę obronną odgrywają obecne w wydzielinach substancje przeciwdrobnoustrojowe, w tym lizozym, katalazydy i defensyny. W kolejnym kroku uruchamiane są mechanizmy odporności wrodzonej (nieswoistej) z udziałem różnych czynników humoralnych, w tym szczególnie białek układu dopełniacza i białek ostrej fazy, oraz mechanizmy komórkowe – z udziałem głównie komórek fagocytujących i komórek NK. Mechanizmy odpowiedzi wrodzonej są niezwykle efektywne i działają bardzo szybko. Ostatni krok to rozwój mechanizmów odporności nabytej (swoistej); odpowiedź nabyta rozwija się wprawdzie wolniej niż wrodzona, jednak jest ściśle ukierunkowana na dany czynnik i wobec tego niezwykle skuteczna. Odporność nabytą humoralną warunkuje wytworzenie swoistych przeciwciał klas IgG, IgM, IgA lub IgE, a procesy te przebiegają z udziałem limfocytów B, limfocytów populacji Th2 i komórek plazmatycznych. Odporność nabyta komórkowa to mechanizmy z udziałem swoistych limfocytów T cytotoksycznych (Tc) lub limfocytów T pomocniczych (Th) subpopulacji Th1 i makrofagów. Należy podkreślić, że na wszystkich etapach odpowiedzi wrodzonej i nabytej przebieg procesów jest koordynowany i ukierunkowywany przez rozmaite czynniki humoralne, przede wszystkim liczne cytokiny i chemokiny.

Główną rolą układu odpornościowego jest obrona organizmu przed chorobami infekcyjnymi. W trakcie infekcji bakteryjnej, wirusowej lub grzybiczej dochodzi do natychmiastowej odpowiedzi immunologicznej przeciwko patogenowi, prowadzącej z reguły do jego szybkiej eliminacji. Istotną funkcją układu odpornościowego jest też funkcja nadzorcza, która polega na szybkim rozpoznawaniu

własnych komórek patologicznych i ich natychmiastowej eliminacji. Trzeba ponadto podkreślić, że układ odpornościowy bierze udział w utrzymywaniu homeostazy organizmu. Wydaje się więc oczywiste, iż wszelkie zaburzenia w funkcjonowaniu układu będą prowadzić do spadku odporności organizmu, a co za tym idzie – do zwiększonej zapadalności na choroby zakaźne i podwyższonego ryzyka rozwoju choroby nowotworowej. Nieprawidłowa aktywność układu odpornościowego może powodować również zaburzenia homeostazy. Należy podkreślić, że jego dysfunkcja skutkuje niekiedy rozwojem chorób autoimmunologicznych i chorób z nadwrażliwością.

Od dawna wiadomo, iż układ odpornościowy ściśle współpracuje z układem nerwowym i endokrynnym. Tymi zależnościami zajmuje się odrębna dyscyplina wiedzy: psychoneuroimmunologia. Wskazuje się, że stan psychiczny, a w szczególności odpowiedź na stres i obecność wybranych zaburzeń psychicznych, istotnie wpływa na funkcjonowanie układu odpornościowego. Szczegółowe dane w tym zakresie są jednak nadal niepełne. W niniejszym opracowaniu przedstawiono aktualne informacje na temat reaktywności układu odpornościowego u chorych z różnymi zaburzeniami psychicznymi.

ODPORNÓŚĆ WRODZONA W PRZEBIEGU CHOROBY PSYCHICZNYCH

Nieliczni autorzy oceniali liczebność i aktywność komórek NK – biorących udział w mechanizmach odporności wrodzonej i warunkujących prawidłową odporność zarówno przeciwwirusową, jak i przeciwnowotworową – u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi. Należy podkreślić, że wyniki przeprowadzonych badań nie są jednoznaczne. Podczas gdy część autorów wskazuje na zwiększony odsetek komórek NK (Bouhuys *et al.*, 2004; Flentge *et al.*, 2000; Hernandez *et al.*, 2010) u pacjentów ze zdiagnozowaną depresją, inni obserwują zmniejszenie ich odsetka (Başterzi *et al.*, 2010) bądź donoszą o braku różnic (Schleifer *et al.*, 1999). Udokumentowano także, iż we krwi osób ze schizofrenią paranoidalną liczebność komórek NK jest wyższa niż w grupie porównawczej (Steiner *et al.*, 2010, 2012). Ocena aktywności cytotoksycznej komórek NK wskazała, że u chorych na depresję dochodzi do znaczącego zmniejszenia zdolności cytotoksycznej tych komórek (Kook *et al.*, 1995; Mizruchin *et al.*, 1999; Schleifer *et al.*, 1999). Z kolei Pariante i Miller (1995) zaobserwowali istotny wzrost aktywności komórek NK u pacjentów z depresją w porównaniu z aktywnością tych komórek u osób zdrowych. U chorych na schizofrenię nie obserwowano zmian aktywności komórek NK (Kook *et al.*, 1995). Oceniano też wpływ wdrożonej terapii na liczebność i aktywność komórek NK. Również w tym przypadku uzyskane wyniki nie są jednoznaczne. U pacjentów z melancholiczną postacią depresji, u których rozpoczęto leczenie lekami przeciwdepresyjnymi (wenlafaksyna lub imipramina), nie obserwowano zmian liczebności komórek NK

we krwi (Grosse *et al.*, 2015). Podobnie nie odnotowano zmiany liczebności tych komórek po czterotygodniowym leczeniu escitalopramem, choć u chorych reagujących na leczenie stwierdzono wzrost ich aktywności (Park *et al.*, 2015). Mizruchin i wsp. (1999) wykazali, że u osób cierpiących na depresję leczonych selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) aktywność cytotoksyczna komórek NK, poprzednio obniżona, rosła równoległe z poprawą stanu klinicznego. Takie same wnioski sformułowali Kook i wsp. (1995). Hernandez i wsp. (2010) wskazali zaś, że leczenie pacjentów z depresją antydepresantami skutkowało znaczącym wzrostem aktywności cytotoksycznej komórek NK. Z innych badań wynika jednak, iż efektem terapii może być obniżenie aktywności tych komórek (Pariante i Miller, 1995) lub brak zmiany w zakresie ich aktywności (Frank *et al.*, 1999).

Niezwykle ważnym elementem mechanizmów obrony wrodzonej jest układ dopełniacza. Jego aktywność warunkuje prawidłową odporność przeciwwakacyjną, głównie w przebiegu infekcji bakteryjnej. Układ dopełniacza wspiera również mechanizmy nabytej odpowiedzi humoralnej, współuczestniczy w rozwoju pamięci immunologicznej i bierze udział w usuwaniu kompleksów immunologicznych. Obecne dane na temat zmian jego aktywności u osób ze zdiagnozowanymi chorobami psychicznymi są sporadyczne, a wyniki rozbieżne. Mayilyan i wsp. (2006) wykazali, że u pacjentów ze schizofrenią występuje znamienne podwyższona całkowita aktywność układu dopełniacza, zarówno drogi klasycznej (związanej ze składnikami C3 i C4), jak i drogi alternatywnej (związanej z aktywnością proteazy serynowej MASP-2). Inne badania nie potwierdziły tych obserwacji, stwierdzono bowiem, iż całkowita aktywność tego układu u osób, u których zdiagnozowano schizofrenię, jest identyczna jak w grupie porównawczej (Hakobyan *et al.*, 2005). Wong i wsp. (1996) zaobserwowali spadek poziomu składowej dopełniacza C3 w surowicy chorych z przewlekłą schizofrenią w porównaniu z grupą kontrolną, co może wskazywać na zmniejszenie aktywności układu dopełniacza u tych pacjentów. Jednak Cazzullo i wsp. (1998) nie stwierdzili różnic w poziomie białek C3 i C4 w surowicy osób ze schizofrenią i ludzi zdrowych. Interesujące wyniki przedstawili Maes i wsp. (1997). Autorzy ci zaobserwowali znamienny wzrost poziomu składowych dopełniacza C3 i C4 w surowicy chorych na schizofrenię i depresję, ale nie u chorych z manią; jednocześnie wskazali, że włączenie odpowiedniej terapii prowadzi do spadku stężenia obu białek w surowicy. Ważnym mechanizmem odporności wrodzonej w przebiegu chorób infekcyjnych jest aktywność fagocytarna monocytów/makrofagów i neutrofilów. Wykładnikami aktywności komórek żernych są m.in. powstające w tym procesie reaktywne formy tlenu (RFT) oraz, chociaż w mniejszym stopniu, tlenek azotu, tj. czynniki o właściwościach bakteriobójczych. Niezwykle ciekawe dane przedstawił Wei i wsp. (2015): u chorych na depresję odnotowali, w porównaniu z grupą osób zdrowych, podwyższony odsetek

komórek supresyjnych pochodzących z linii mieloidalnej – wytwarzających zwiększone ilości RFT, ale nie tlenu azotu. Talarowska i wsp. (2012) stwierdzili, że stężenie tlenu azotu w osoczu było znacząco wyższe u pacjentów z nawracającymi zaburzeniami depresyjnymi w porównaniu ze stężeniem tego związku w osoczu zdrowych ochotników. Wykazano również, że u chorych na depresję liczebność neutrofilów była znacząco wyższa niż w grupie porównawczej (Demir *et al.*, 2015), z kolei u pacjentów ze schizofrenią liczebność neutrofilów nie uległa zmianie (Varsak *et al.*, 2015).

Obroną odpowiedzią organizmu na infekcję i/lub uszkodzenie tkanek jest również reakcja zapalna, opisywana jako reakcja ostrej fazy. W jej przebiegu dochodzi do szybkiego wzrostu syntezy wielu białek ostrej fazy, pełniących istotne funkcje obronne. Dotychczas niewielu autorów badało zmiany poziomu tych białek u pacjentów ze schorzeniami psychicznymi. U osób z późną postacią choroby afektywnej dwubiegunowej zaobserwowano wyższy poziom białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) w surowicy (Wium-Andersen *et al.*, 2015). Dodatkowo u mężczyzn z pełnoobjawową depresją stwierdzono znacząco wyższe stężenie CRP niż u osób zdrowych (Verduijn *et al.*, 2015). Cudała i Landowski (2014) nie zaobserwowali znaczących różnic w stężeniu CRP w ślinie ludzi zdrowych i chorych na depresję. Wykazano ponadto, że u pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią nie stwierdza się podwyższenia stężenia innego białka ostrej fazy – białka wiążącego mannozę (*mannose-binding lectin*, MBL) (Mayilyan *et al.*, 2006). W surowicy chorych na schizofrenię wykazano natomiast podwyższone stężenia innych białek ostrej fazy (α 1-antytrypsyny, haptoglobiny i ceruloplazminy – białka pozytywne) oraz obniżone stężenia albuminy, transferyny i plazminogenu (białka negatywne) (Wong *et al.*, 1996). Inni autorzy opisali wzrost stężenia fibrynogenu bez równoczesnej zmiany poziomu α 1-antytrypsyny w surowicy pacjentów z rozpoznaną schizofrenią, manią i depresją (Maes *et al.*, 1997).

Istotnym czynnikiem humoralnym regulującym reakcję ostrej fazy jest interleukina 6 (IL-6), która stymuluje wytwarzanie białek ostrej fazy przez komórki wątroby. W większości badań stwierdzano podwyższone stężenie tej cytokiny w surowicy osób ze schorzeniami psychicznymi. Gariup i wsp. (2015) zaobserwowali znacząco wyższe stężenia IL-6 u pacjentów z różnymi zaburzeniami psychopatycznymi, w tym z depresją, chorobą afektywną dwubiegunową i schizofrenią, w porównaniu z grupą zdrowych ochotników. Podobne wyniki uzyskali Kim i wsp. (2007), którzy wykazali, że poziom IL-6 jest znacząco wyższy u osób z chorobą afektywną dwubiegunową w stadium manii niż w grupie kontrolnej. Wysokie stężenie tej cytokiny opisano również u mężczyzn z rozpoznaną pełnoobjawową depresją (Verduijn *et al.*, 2015). Bouhuys i wsp. (2004) udokumentowali wyższy poziom IL-6 u pacjentów cierpiących na depresję, przy czym u chorych z wdrożoną terapią przeciwdepresyjną stężenia wskazanej

cytokiny były niższe. Obserwacji tych nie potwierdzili Hocaoglu i wsp. (2012), których badanie nie wykazało różnic w poziomie IL-6 u osób bez zaburzeń psychicznych i chorych na depresję.

W nielicznych pracach oceniano poziom innych cytokin i chemokin regulujących przebieg odpowiedzi zapalnej. Wyniki nie są jednoznaczne. Hocaoglu i wsp. (2012) nie zaobserwowali znaczących różnic poziomu cytokin prozapalnych – IL-1 β , czynnika martwicy nowotworu (*tumour necrosis factor*, TNF), interferonu γ (IFN- γ) – oraz chemokiny IL-8 u pacjentów z depresją i osób bez zaburzeń psychicznych. Z kolei Gariup i wsp. (2015) wykazali, że u chorych z różnymi zaburzeniami psychopatycznymi, w tym depresją, chorobą afektywną dwubiegunową i schizofrenią, stężenie cytokiny prozapalnej IL-1 β oraz chemokin IL-8, IP-10 i MCP-1 było znacząco wyższe niż u ludzi zdrowych. Także Kim i wsp. (2007) donoszą, że poziom TNF jest znacząco wyższy u pacjentów z diagnozą choroby afektywnej dwubiegunowej w stadium manii niż u zdrowych ochotników. W dwóch niezależnych badaniach nie zaobserwowano znaczącego stężenia IL-10 (cytokiny przeciwzapalnej) u osób z depresją (Gazal *et al.*, 2015; Hocaoglu *et al.*, 2012) i chorobą afektywną dwubiegunową (Gazal *et al.*, 2015) w porównaniu z grupą zdrowych ochotników. Wykazano, że stężenie IL-10 u pacjentów cierpiących na depresję, która ujawniła się w późniejszym wieku, jest znacząco wyższe niż u tych, u których choroba ujawniła się w latach wcześniejszych (Gazal *et al.*, 2015). Kim i wsp. (2007) stwierdzili natomiast, że stężenie IL-4, cytokiny pełniącej funkcję immunoregulacyjną, było znacząco niższe u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w fazie manii w porównaniu z grupą zdrowych ochotników.

ODPORNOŚĆ NABYTA W PRZEBIEGU CHORÓB PSYCHICZNYCH

Badania nad oceną liczebności i aktywności limfocytów B, kluczowych komórek warunkujących rozwój humoralnej odporności nabytej, są nieliczne. Steiner i wsp. (2010) obserwowali wyższy odsetek komórek B we krwi obwodowej chorych na schizofrenię niż u osób zdrowych. Identyczne wnioski płyną z badań przeprowadzonych przez Rothermundta i wsp. (1998). Badacze ci wykazali, że u pacjentów ze schizofrenią liczebność limfocytów B jest znacznie wyższa niż w grupie kontrolnej. U chorych na depresję nie stwierdzono natomiast zmian liczebności limfocytów B w porównaniu z grupą zdrowych ochotników, chociaż po 20 tygodniach terapii SSRI odnotowano zwiększenie odsetka tych komórek we krwi obwodowej (Hernandez *et al.*, 2010). Podobnie Schleifer i wsp. (1999) wskazali, iż odsetek populacji limfocytów B u pacjentów z depresją był identyczny jak w grupie osób zdrowych.

Również niewielu autorów oceniało poziom immunoglobulin u osób ze schorzeniami psychicznymi, a rezultaty badań nie są jednoznaczne. Cazzullo i wsp. (1998) nie zaobserwowali znaczących różnic w poziomach białek IgG, IgM, IgA

i IgE między grupą pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią a grupą zdrowych ochotników. Także Maes i wsp. (1997) stwierdzili, że stężenia IgG i IgM w surowicy chorych na depresję, chorych na schizofrenię i osób zdrowych są na porównywalnych poziomach. Inni autorzy wykazali wyższy poziom IgM w surowicy chorych na depresję niż w grupie zdrowej. Co ciekawe, poziom tej immunoglobuliny był znacząco wyższy u pacjentów z przewlekłą depresją niż u tych z epizodami choroby (Maes *et al.*, 2013). W innych badaniach poziom IgM i poziom IgG w surowicy chorych na depresję i u osób po skutecznej terapii będących w okresie remisji okazały się podobne jak u ludzi zdrowych. Przeciwnie poziom IgA – w surowicy tych pacjentów był on znacznie niższy niż w porównawczej grupie osób zdrowych (Gold *et al.*, 2012). W badaniach Hocaoglu i wsp. (2012) poziom IgM u chorych z depresją był znacząco wyższy niż w grupie kontrolnej. U tych samych pacjentów nie stwierdzono znaczących różnic w stężeniu IgG oraz IgA.

W przebiegu chorób psychicznych obserwowano też zmiany liczebności limfocytów T – komórek aktywnie uczestniczących w rozwoju zarówno nabytej odporności humoralnej, jak i nabytej odporności komórkowej. Stwierdzono, że u chorych na schizofrenię paranoidalną występują obniżona liczebność limfocytów Th i obniżony stosunek limfocytów CD4⁺ do komórek CD8⁺ (Steiner *et al.*, 2010). Podobne dane przedstawili Cazzullo i wsp. (1998). Uzyskane przez nich wyniki sugerują, że u pacjentów ze schizofrenią występuje mniejszy odsetek limfocytów Th niż u osób zdrowych. U tych chorych zaobserwowano podwyższony odsetek limfocytów CD8⁺. Mazzarello i wsp. (2004) udokumentowali, że u osób cierpiących na schizofrenię stosunek CD4⁺/CD8⁺ jest znacznie wyższy w porównaniu z grupą zdrowych ochotników. U chorych na schizofrenię nie obserwowano zmian odsetka limfocytów Tc w stosunku do grupy porównawczej (Steiner *et al.*, 2012). Znacząco zwiększoną liczebność limfocytów Tc, a zarazem istotnie zmniejszony stosunek limfocytów CD4⁺/CD8⁺ obserwowano u chorych na depresję (Bouhuys *et al.*, 2004). W innych badaniach nie zaobserwowano różnic w proporcji komórek CD4⁺ i CD8⁺ u pacjentów z depresją w porównaniu z osobami zdrowymi (Hernandez *et al.*, 2010).

Istnieją dane wskazujące na to, że stosowana terapia może wpływać na liczebność poszczególnych subpopulacji limfocytów T i na aktywność tych komórek. U chorych na depresję po sześciu tygodniach terapii stwierdzono zmniejszenie liczebności limfocytów T, przy czym dotyczyło to jedynie subpopulacji CD4⁺. Co więcej, po terapii zdolność proliferacyjna limfocytów T w odpowiedzi na mitogen była znacznie wyższa (Schleifer *et al.*, 1999). Podobnie Bouhuys i wsp. (2004) wykazali, że u pacjentów z depresją terapia skutkowała normalizacją liczebności komórek Tc i zwiększeniem stosunku limfocytów CD4⁺/CD8⁺ do wartości prawidłowych. Wzrost liczebności limfocytów T regulacyjnych (subpopulacja Treg) odnotowano u chorych przyjmujących leki antydepresyjne (Himmerich *et al.*, 2010). Podobne obserwacje przedstawili Grosse i wsp. (2015).

Autorzy wykazali, że u chorych na depresję występuje istotnie zmniejszony odsetek zarówno subpopulacji komórek Treg, jak i subpopulacji limfocytów pomocniczych Th1 i Th17, a siedmiodobowa terapia lekami antydepresyjnymi prowadzi do wzrostu liczebności komórek Treg do poziomu prawidłowego. Ciekawe dane zaprezentowali Hernandez i wsp. (2010) – w ich badaniu u chorych na depresję liczebność limfocytów Th i Tc była na tym samym poziomie jak w grupie osób zdrowych. Podczas leczenia początkowo dochodziło do znaczącego spadku liczebności tych populacji komórek we krwi obwodowej, a po 52 tygodniach terapii nastąpiła normalizacja ich liczebności. Po sześciu tygodniach terapii u pacjentów ze schizofrenią paranoidalną odnotowano znaczący wzrost odsetka limfocytów T we krwi obwodowej oraz liczebności subpopulacji limfocytów Th i Ts/c (limfocyty supresorowo-cytotoksyczne) (Steiner *et al.*, 2010). Również Baskak i wsp. (2008) obserwowali, że po wdrożeniu leczenia schizofrenii zwiększa się liczebność limfocytów T, w tym komórek subpopulacji CD8⁺, we krwi obwodowej.

UWAGI KOŃCOWE

Przedstawione wyżej dane jednoznacznie wskazują, że jest jeszcze bardzo mało informacji na temat aktywności układu odpornościowego u osób z zaburzeniami psychicznymi. Należy bardzo mocno podkreślić, że wyniki badań są niejednoznaczne, a często nawet całkowicie rozbieżne (tab. 1). Trzeba również wskazać, iż z reguły oceniano jedynie pojedynczy, wybrany wykładnik reaktywności układu odpornościowego, co bez wątpienia nie pozwala na uogólnioną ocenę sprawności jego funkcjonowania.

Wiele problemów natury metodologicznej dotyczy kwalifikacji i wyboru ocenianych grup klinicznych. Znakomita większość badań nie bierze pod uwagę złożoności diagnoz psychiatrycznych ani możliwych związków między

aktualnym stanem psychicznym pacjenta a wykładnikami funkcji układu odpornościowego. Podstawowym problemem metodologicznym w zakresie selekcji chorych jest charakterystyka systemów klasyfikacyjnych obowiązujących obecnie w psychiatrii. Są one bowiem ateoretyczne (nie uwzględniają potencjalnej patogenezy), a rozpoznanie ustala się na podstawie obecności objawów (zliczanych na sztuki), czasu ich trwania i zestawu kryteriów wykluczających. Przykładowo: diagnozę schizofrenii można dziś postawić po zaledwie miesięcznym okresie objawowym, wliczając w to zwykle miernie wyrażone objawy prodromalne. Takie postępowanie jest sprzeczne z klasycznymi koncepcjami schizofrenii, traktującymi ją jako chorobę przewlekłą i charakteryzującą się nie tylko zestawem objawów, lecz także specyficznym przebiegiem i długoterminowym zejściem. Intuicyjnie wydaje się oczywiste, że aktywność układu odpornościowego, w tym wykładniki stanu zapalnego, może być zupełnie inna u chorych z ostrym (zwłaszcza pierwszym) epizodem schizofrenii w porównaniu z pacjentami z przewlekłą, często skąpoobjawową postacią choroby. Badania nad osobami z pierwszym epizodem schizofrenii są w naturalny sposób obciążone znacznym ryzykiem heterogeniczności badanej populacji. Wiemy, że są ludzie doświadczający ostrej psychozy tylko raz, tacy, u których proces psychotyczny trwa stale, i wreszcie tacy, najliczniejsi, którzy chorują epizodycznie (z okresami nawrotów i remisji) i z różną jakością objawowej remisji (ze stopniowo narastającym deficytem poznawczym lub nie). Wydaje się zatem, że jeśli chcielibyśmy badać chorych z pierwszym epizodem, wskazane byłoby ich długoterminowe obserwowanie, klasyfikowanie *post hoc* i ustalanie, czy poszczególne przebiegi różnią się w zakresie ocenianych parametrów, czy też nie.

Z badaniem chorych przewlekłe wiążą się problemy innego rodzaju. W tym przypadku warto by uwzględnić aktualny

	Depresja	Schizofrenia	Choroba afektywna dwubiegunowa
Komórki NK	↑ lub ↓, lub brak zmian liczebności ↓ lub ↑ aktywności cytotoksycznej	↑ liczebności Brak zmian aktywności cytotoksycznej	-
Układ dopełniacza	↑ stężenia C3 i C4	↑ lub brak zmian całkowitej aktywności ↑ lub ↓, lub brak zmian stężenia C3 Brak zmian stężenia C4	-
Reaktywne formy tlenu i azotu	↑ wytwarzania ROS ↑ stężenia tlenu azotu	-	-
Neutrofile	↑ liczebności	Brak zmian liczebności	-
IL-6	↑ stężenia Brak zmian stężenia	↑ stężenia	↑ stężenia
IL-1β	↑ stężenia Brak zmian stężenia	↑ stężenia	↑ stężenia
Limfocyty B	Brak zmian liczebności	↑ liczebności	-
Limfocyty T	↑ liczebności Tc ↓ lub brak zmian stosunku CD4 ⁺ /CD8 ⁺	↓ liczebności Th ↓ lub ↑ stosunku CD4 ⁺ /CD8 ⁺ Brak zmian odsetka Tc	-
↑ – wzrost, ↓ – spadek.			

Tab. 1. Reaktywność wybranych elementów układu odpornościowego w zaburzeniach psychicznych w porównaniu z grupą osób zdrowych

stan psychiczny (nawrót, częściowa remisja, pełna remisja), a także wpływ kilku czynników: przyjmowanych leków psychotropowych (Dean, 2011) i innych (zwłaszcza o działaniu przeciwzapalnym), wpływ stanu metabolicznego – np. pospolitej u chorych na schizofrenię otyłości, o której związkach ze stanem zapalnym wiemy coraz więcej (DiSpirito i Mathis, 2015; Wensveen *et al.*, 2015) – oraz schorzeń towarzyszących, w tym układowych.

Również badania nad depresją są metodologicznie problematyczne. Wydaje się oczywiste, że innym problemem jest depresja reaktywna, związana z ostrym stresem psychologicznym, innym – depresja w przebiegu schorzeń somatycznych (np. toczenia, chorób nowotworowych czy neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona), a jeszcze innym – nawracająca depresja (o obrazie melancholicznym lub nie, z zespołem somatycznym lub nie), tradycyjnie określana jako endogenna.

Sposobem radzenia sobie z wymienionymi problemami, związanymi z naturą i heterogenicznością zaburzeń psychicznych, może być nie tylko maksymalnie homogenny dobór grup badanych. Na uwagę zasługują również: ocena dodatkowych parametrów (np. metabolicznych), badania na grupach chorych leczonych podobnymi lekami (idealnie – jednym, co jest jednak niezwykle trudne do przeprowadzenia), badania zarówno przekrojowe, jak i podłużne oraz wybór takich parametrów układu odpornościowego, które z dużym prawdopodobieństwem będą mniej wrażliwe na opisane różnorodności. Można zapewne założyć, że do metod bardziej wrażliwych będzie należeć ocena stężeń substancji we krwi, a do mniej wrażliwych – badanie polimorfizmów genów związanych z odpornością lub mechanizmów odpowiedzi immunologicznej ocenianej na modelach komórkowych.

Podsumowując: interakcje między układem odpornościowym a zaburzeniami psychicznymi są złożone i względnie mało poznane. Pojawiające się w literaturze propozycje cytokinowego modelu schizofrenii (Girgis *et al.*, 2014) i neurozapalnej koncepcji depresji (Zunszain *et al.*, 2013), jakkolwiek atrakcyjnie poznawczo, wciąż są słabo podbudowane dowodami z dobrze zaplanowanych badań podstawowych, translacyjnych i klinicznych. Jako że potencjał terapeutyczny obecnych teorii patogenetycznych poważnych zaburzeń psychicznych (schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej czy depresji) najwyraźniej się wyczerpuje, a skuteczność dostępnych metod leczenia jest umiarkowana, poszukiwania nowych koncepcji, w tym badania nad rolą układu odpornościowego, mogą przynieść postęp nie tylko w zakresie lepszego rozumienia patogenetycznych chorób psychicznych, lecz także – co wydaje się istotniejsze – ich efektywniejszego leczenia czy, w idealnej sytuacji, prewencji.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do publikacji.

Piśmiennictwo

- Baskak SC, Ozsan H, Baskak B *et al.*: [Peripheral blood T-lymphocyte and T-lymphocyte subset ratios before and after treatment in schizophrenia patients not taking antipsychotic medication]. *Turk Psikiyatri Derg* 2008; 19: 5–12.
- Başterzi AD, Yazici K, Buturak V *et al.*: Effects of venlafaxine and fluoxetine on lymphocyte subsets in patients with major depressive disorder: a flow cytometric analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 70–75.
- Bouhuys AL, Flentge F, Oldehinkel AJ *et al.*: Potential psychosocial mechanisms linking depression to immune function in elderly subjects. *Psychiatry Res* 2004; 127: 237–245.
- Cazzullo CL, Saresella M, Roda K *et al.*: Increased levels of CD8+ and CD4+ 45RA+ lymphocytes in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1998; 31: 49–55.
- Cubala WJ, Landowski J: C-reactive protein and cortisol in drug-naïve patients with short-illness-duration first episode major depressive disorder: possible role of cortisol immunomodulatory action at early stage of the disease. *J Affect Disord* 2014; 152–154: 534–537.
- Dean B: Understanding the role of inflammatory-related pathways in the pathophysiology and treatment of psychiatric disorders: evidence from human peripheral studies and CNS studies. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 997–1012.
- Demir S, Atli A, Bulut M *et al.*: Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 27: 2253–2258.
- DiSpirito JR, Mathis D: Immunological contributions to adipose tissue homeostasis. *Semin Immunol* 2015; 27: 315–321.
- Flentge F, van den Berg MD, Bouhuys AL *et al.*: Increase of NK-T cells in aged depressed patients not treated with antidepressive drugs. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 1024–1027.
- Frank MG, Hendricks SE, Johnson DR *et al.*: Antidepressants augment natural killer cell activity: in vivo and in vitro. *Neuropsychobiology* 1999; 39: 18–24.
- Gariup M, Gonzalez A, Lázaro L *et al.*: IL-8 and the innate immunity as biomarkers in acute child and adolescent psychopathology. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 62: 233–242.
- Gazal M, Jansen K, Souza LD *et al.*: Association of interleukin-10 levels with age of onset and duration of illness in patients with major depressive disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2015; 37: 296–302.
- Girgis RR, Kumar SS, Brown AS: The cytokine model of schizophrenia: emerging therapeutic strategies. *Biol Psychiatry* 2014; 75: 292–299.
- Gold PW, Pavlatou MG, Carlson PJ *et al.*: Unmedicated, remitted patients with major depression have decreased serum immunoglobulin A. *Neurosci Lett* 2012; 520: 1–5.
- Grosse L, Carvalho LA, Birkenhager TK *et al.*: Circulating cytotoxic T cells and natural killer cells as potential predictors for antidepressant response in melancholic depression. Restoration of T regulatory cell populations after antidepressant therapy. *Psychopharmacology (Berl)* 2015. DOI: 10.1007/s00213-015-3943-9.
- Hakobyan S, Boyajyan A, Sim RB: Classical pathway complement activity in schizophrenia. *Neurosci Lett* 2005; 374: 35–37.
- Hernandez ME, Martinez-Fong D, Perez-Tapia M *et al.*: Evaluation of the effect of selective serotonin-reuptake inhibitors on lymphocyte subsets in patients with a major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 88–95.
- Himmerich H, Milenović S, Fulda S *et al.*: Regulatory T cells increased while IL-1 β decreased during antidepressant therapy. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 1052–1057.
- Hocaoglu C, Kural B, Aliyazıcıoğlu R *et al.*: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α and its relationship with lipid parameters in patients with major depression. *Metab Brain Dis* 2012; 27: 425–430.
- Kim YK, Jung HG, Myint AM *et al.*: Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007; 104: 91–95.
- Kook AI, Mizruchin A, Odnopozov N *et al.*: Depression and immunity: the biochemical interrelationship between the central nervous system and the immune system. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 817–819.

- Maes M, Delange J, Ranjan R *et al.*: Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res* 1997; 66: 1–11.
- Maes M, Kubera M, Mihaylova I *et al.*: Increased autoimmune responses against auto-epitopes modified by oxidative and nitrosative damage in depression: implications for the pathways to chronic depression and neuroprogression. *J Affect Disord* 2013; 149: 23–29.
- Mayilyan KR, Arnold JN, Presanis JS *et al.*: Increased complement classical and mannan-binding lectin pathway activities in schizophrenia. *Neurosci Lett* 2006; 404: 336–341.
- Mazzarello V, Cecchini A, Fenu G *et al.*: Lymphocytes in schizophrenic patients under therapy: serological, morphological and cell subset findings. *Ital J Anat Embryol* 2004; 109: 177–188.
- Mizruchin A, Gold I, Krasnov I *et al.*: Comparison of the effects of dopaminergic and serotonergic activity in the CNS on the activity of the immune system. *J Neuroimmunol* 1999; 101: 201–204.
- Pariante CM, Miller AH: Natural killer cell activity in major depression: a prospective study of the in vivo effects of desmethylimipramine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5 Suppl: 83–88.
- Park EJ, Lee JH, Jeong DC *et al.*: Natural killer cell activity in patients with major depressive disorder treated with escitalopram. *Int Immunopharmacol* 2015; 28: 409–413.
- Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C *et al.*: Immunological dysfunction in schizophrenia: a systematic approach. *Neuropsychobiology* 1998; 37: 186–193.
- Schleifer SJ, Keller SE, Bartlett JA: Depression and immunity: clinical factors and therapeutic course. *Psychiatry Res* 1999; 85: 63–69.
- Steiner J, Jacobs R, Panteli B *et al.*: Acute schizophrenia is accompanied by reduced T cell and increased B cell immunity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260: 509–518.
- Steiner J, Westphal S, Schroeter ML *et al.*: Increased S100B+ NK cell counts in acutely ill schizophrenia patients are correlated with the free cortisol index, but not with S100B serum levels. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 564–567.
- Talarowska M, Gałecki P, Maes M *et al.*: Nitric oxide plasma concentration associated with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder. *Neurosci Lett* 2012; 510: 127–131.
- Varsak N, Aydin M, Eren I: Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in first-episode psychosis. *Klinik Psikofarmakol Bülteni* 2015; 25 (Suppl 1): S9–S10.
- Verduijn J, Milaneschi Y, Schoevers RA *et al.*: Pathophysiology of major depressive disorder: mechanisms involved in etiology are not associated with clinical progression. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e649.
- Wei J, Zhang M, Zhou J: Myeloid-derived suppressor cells in major depression patients suppress T-cell responses through the production of reactive oxygen species. *Psychiatry Res* 2015; 228: 695–701.
- Wensveen FM, Valentić S, Šestan M *et al.*: Interactions between adipose tissue and the immune system in health and malnutrition. *Semin Immunol* 2015; 27: 322–333.
- Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nordestgaard BG: Elevated C-reactive protein and late-onset bipolar disorder in 78 809 individuals from the general population. *Br J Psychiatry* 2015. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.150870.
- Wong CT, Tsoi WF, Saha N: Acute phase proteins in male Chinese schizophrenic patients in Singapore. *Schizophr Res* 1996; 22: 165–171.
- Zunsain PA, Heggul N, Pariante CM: Inflammation and depression. *Curr Top Behav Neurosci* 2013; 14: 135–151.