



Општи подаци и протокол истраживања

Назив Пројекта :

ЗНАЧАЈ ЦИТОКИНСКОГ ПРОФИЛА ПАЦИЈЕНАТА У ЕТИОПАТОГЕНЕЗИ
ПСИХОТИЧНИХ ПОРЕМЕЋАЈА

Кључне речи :

акутни психотични поремећај, шизофренија, цитокини, Treg, Th17

Предмет, садржај и циљ истраживања

Сажетак

Шизофренија је ментални поремећај још увек нејасне етиологије. Реч је о хетерогеном поремећају, узимајући у обзир симптоматологију, акутизацију симптома, ток и одговор на примењену терапију и вероватну етиологију.

Након разматрања урођеног и стеченог имунског одговора, као и преваге Th2 над Th1 имунским одговором шизофрених пацијената, а узимајући у обзир досадашња сазнања о серумским нивоима цитокина шизофрених пацијената пре и након примењене антипсихотичне терапије, поставља се питање каква је улога Th17, Treg лимфоцита и њихових цитокина у имунском одговору психотичних пацијената.

Генерални циљ студије је да се покаже могућ значај имунских механизма у етиопатогенези психоза, установљавањем цитокинских профила и могућих имунских измена, код до тада нелечених пацијената у првој психотичној епизоди, као и после једномесечног третмана антипсихотицима. Испитивање ће се спроводити на Клиници за психијатрију у Крагујевцу, уз поштовање принципа Добре клиничке праксе. Прву групу пацијената чиниће они којима је постављена дијагноза акутног психотичног поремећаја и који до тада нису лечени антипсихотицима. Другу групу чиниће пацијенти којима је дијагноза психотичног процеса (шизофреније) постављена пре више од годину дана и од тада су лечени антипсихотицима, а актуелно су у фази погоршања. Трећу, контролну групу, чиниће здрави добровољци. Психијатријске скале процене и имунски тестови биће спроведени на почетку и након 30 дана третмана на пацијентима прве и друге групе, а у међувремену ће на седмичном нивоу бити подвргнути клиничко-психијатријској експлорацији.

Значај студије је у откривању сигнификантне везе између психопатологије и одређеног имунског статуса особе. Очекује се утврђивање везе између имунског профила и клиничких карактеристика оболелих, у функцији пола, старости, терапијских специфичности, могућег херeditета и других карактеристика оболелих.



Циљ истраживања

Генерални циљ студије је да се покаже могућ значај имунских механизма у етиопатогенези психоза, установљавањем цитокинских профила и могуће имунске промене, код до тада нелечених пацијената у првој психотичној епизоди, као и после најмање једномесечног третмана антипсихотицима.

У складу са овим општим циљем поставили смо и посебне циљеве:

1. Одредити серумске концентрације Th1/Th2/Th3/Th17 цитокина код пацијената са психотичним поремећајима.
2. Утврдити могућу корелацију имунског профила испитаника са клиничким карактеристикама испитаника и издвојити групе пацијената сличног имунског статуса.
3. Утврдити разлике концентрације цитокина, а у зависности од различитих праћених варијабли (пола испитаника, година старости, клиничких карактеристика, врсте примењене терапије...).

Актуелност истраживања

Схизофренија представља ментални поремећај чија етиологија још увек није разјашњена^{1,2}. Реч је о хетерогеном поремећају, узимајући у обзир симптоматологију, акутизацију симптома, ток и одговор на примењену терапију и вероватну етиологију³. Рани радови почетком прошлог века форсирани су разматрање дисфункције имунског система пацијената који су боловали од менталних поремећаја-ослабљен целуларни имунски одговор на егзогене инфективне агенсе, као што су guinea pig серум, pertussis vaccina или хистамин.⁴ Епидемиолошке студије показују везу између пренаталне вирусне инфекције и последичне појаве шизофреније, али је свакако највише експлорисана идеја да је шизофренија повезана са аутоимунским болестима. Све више коришћени термин "неуроимунски систем" је оправдан и прикладан, када се жели указати на чињеницу да нервна и лимфна ткива чине јединствен систем, а у сврху одржања хомеостазе. Обсолентна је подела на ова два система, као и дистинкција на неуропептиде и цитокине са друге стране. Бројни налази указују на улогу цитокина у нервном ткиву⁵, те на њихову могућу улогу у новопредложеном концепту "микроглијалне хипотезе" шизофреније⁶.

Инфекција, неуроендокрини, психолошки или физички стрес могу да модулишу имунски систем и допринесу етиологији шизофреније. Предложена је хипотеза активације и Th1 и Th2 имунског одговора, са преминацијом Th2 имунског одговора у шизофренији.⁷

Цитокини су медијатори комуникације између неуралних елемената у свим аспектима развоја нервног система, укључујући ћелијску пролиферацију, миграцију, диференцијацију и програмирану ћелијску смрт. У мозгу одраслих цитокини играју значајну улогу у ћелијској и синаптичкој пластичности, при повреди мозга и у комуникацији између периферног имунског система и централног и периферног нервног система. До сада су бројне студије указале на



измене нивоа одређених цитокина као што су IL-6, IL-10, IL-4, IL-2, INF- γ , IL-12, IL-8, IL-18, IL-1 β у психотичним поремећајима.⁵

Узимајућу у обзир досадашња сазнања о хроничним инфламаторним и аутоимунским механизмима настанка схизофреније, могуће је да субпопулације Т лимфоцита и варијације нивоа цитокина имају свој удео у настанку и прогресији овог менталног поремећаја.⁸ Субпопулација Th17 лимфоцита је откривена захваљујући анималним моделима болести, као што су ЕАЕ, запаљењска болест црева и реуматоидни артритис, а све више података указује на учешће Th17 субпопулације у овим болестима и код људи.⁹ Утврђено је да регулаторни Т лимфоцити (Treg) имају важну функцију у контроли имунског одговора, а посебно је разматрана CD4+CD25+ Treg субпопулација са имunosупресивним својствима.^{10,11,12} Њихова је улога већ показана у аутоимунским болестима као што су: sclerosis multiplex, reumathoid arthritis, diabetes mellitus typ I, psoriasis, miastenia gravis, као и у малигним и инфективним болестима.¹⁰ У стресу се повећава ослобађање допамина у централном нервном систему што супримира функцију регулаторних Т лимфоцита, узрокујући прекид толеранције аутореактивних Т лимфоцита. Код схизофреније се претпоставља да прекид толеранције аутореактивних Т лимфоцита узрокује појачану неуродегенерацију.⁵

Показано је да се имунски дисбаланс психотичних пацијената успешно коригује антипсихотикима.¹³ Постоје тежње да се ова нова сазнања примене у сврхе изналажења адекватне имunosупресивне и имуномодулаторне терапије или евентуално вакцине.^{14,15}

**Предмет и опис истраживања,
задачи, методологија, очекивани резултати:**

Испитивање ће се спроводити на Клиници за психијатрију, Клиничког центра Крагујевац. Пацијенти ће пре укључења потписивати образац сагласности за учешће у студији, у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе (Good Clinica Practice-GCP) и претходним одобрењем надлежног Етичког комитета.

Прву групу испитаника чиниће пацијенти који су хоспитализовани, јер испуњавају критеријуме Међународне класификације болести (МКБ-Х) за акутну психотичну реакцију, прву епизоду (F23)¹⁶. Другу групу чиниће пацијенти којима је дијагноза психотичног процеса (схизофреније) постављена пре више од годину дана (F20) и од тада су лечени антипсихотикима, а актуелно су у фази погоршања. Трећу, контролну групу, чиниће здрави добровољци.

Општи укључујући критеријуми, за све групе испитаника, представљају године старости: 18-50 година. Специфични укључујући критеријум за прву групу пацијената, који је већ имплицитно садржан при самом постављању дијагнозе је да до сада испитаници нису примали антипсихотике (drug naïve). Искључујући критеријум за све испитанике је коморбидитет са запаљењским, неуродегенеративним, малигним болестима, срчаним декомпенованим обољењима, инфективним болестима, адикцијама на психоактивне супстанце и другим тежим соматским болестима.



Протокол се састоји од пет планираних посета за пацијенте прве групе. На првој посети се узимају узорци крви пацијентима за спровођење имунских тестова, они се подвргавају клиничко-психијатријској експлорацији, биће изведени и физикални преглед, као и измерена телесна тежина. Пацијентима ће затим бити ординирана терапија антипсихотика (типични и атипични), у складу са важећим смерницама, у дужини од 30 дана, при чему ће пацијенти све време бити хоспитализовани. На посетама које ће се спроводити сваке седмице (посете 2, 3 и 4) пацијенти ове групе ће поново бити подвргнути клиничко-психијатријској експлорацији. На петој посети, након 30 дана третмана, наведени поступци са прве посете биће поновљени (узимање узорака крви и процена скалама). Пацијенти друге групе ће практично имати идентичан протокол, али за њих није неопходна хоспитализација од 30 дана.

У обзир ће бити узети следећи чиниоци: пол испитаника, старост испитаника, клиничке карактеристике, улога хередитета, врста ординиране терапије типичних или атипичних антипсихотика, нежељени ефекти третмана, као и тип терапијског одговора (искористити критеријуме за ремисију у шизофренији)¹⁷.

Серумске концентрације цитокина (TNF, IFN- γ , IL-4, IL-10, TGF- β , IL-22, IL-17) испитиваће се одговарајућим комерцијалним ELISA тестом.

Инструменти клиничко- психијатријске процене:

1. Користиће се интервју (ауто и хетероanamнеза) како би се добили подаци за: генералије, главне тегобе, садашњу болест, личну и породичну прошлост и психички статус.
2. За психотичне пацијенте примена специјализованих тестова за испитивање појединих психичких функција и одређених клиничких синдрома:
 - Кратка психијатријска скала процене- BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)¹⁸, којом ће бити потврђена дијагноза акутне психотичне епизоде,
 - Скала позитивних и негативних симптома-PANSS (Positive and Negative Syndrom Scale)¹⁹, како би се утврдила тежина менталног поремећаја, пратио ток и исход (побољшање/погоршање) након 30 дана лечења,
 - Скала абнормалних невољних покрета-AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)²⁰, како би се пратила евентуална нежељена, екстрапирамидална дејства антипсихотика.

Резултати ће бити обрађени SPSS програмским пакетом.

Очекује се утврђивање везе између имунског профила и клиничких карактеристика оболелих, у функцији пола, старости, терапијских специфичности, могућег хередитета и клиничких карактеристика оболелих. Добијени резултати могу допринети разумевању удела имунског система и у току и терапијским исходима акутних психоза, што указује на могућу апликативност студије.



Значај истраживања

У складу са савременим тенденцијама објективизације и квантификације у психијатрији, студија представља покушај да се доприноси разјашњењу за сада непознате етиологије акутног психотичног поремећаја и укаже на могућу улогу имунских механизма у његовом настанку.

Значај студије је и у откривању евентуалне везе између психопатологије и одређеног имунског статуса особе, односно повезаности симптоматологије, тока и одговора на примењену терапију са серумским концентрацијама Th1/Th2/Th3/Th17 цитокина

Временски оквир

Очекује се извођење студије током 2010. године.

Литература

1. Kaplan NA, Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/ clinical psychiatry, Tenth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.
2. Freedman R. Schizophrenia. N Engl J Med 2003;349:1738-49.
3. Müller N, Riedel M, Gruber R, Manfred A. and Schwarz M. The Immune System and Schizophrenia- An Integrative View. Ann NY Acad Sci.2000;917:456-67.
4. [Yolken RH](#), [Torrey EF](#). Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. [Clin Microbiol Rev.](#) 1995;8(1):131-45.
5. Ikezu T, Gendelman H. Neuroimmune Pharmacology, Springer, New York, 2008.
6. A.Monji et al. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2009;63:257-265.
7. [Avgustin B](#), [Wraber B](#), [Tavcar R](#). Increased Th1 and Th2 immune reactivity with relative Th2 dominance in patients with acute exacerbation of schizophrenia. [Croat Med J.](#) 2005;46(2):268-74.
8. Schizophrenia: From the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. World Journal of Biological Psychiatry 2009;10(2):127- 155.
9. Abbas A, Lichtman A. Osnovna imunologija: funkcije i poremećaji imunskog sistema, treće izdanje, Data Status, Beograd, 2008.
10. Cools N, Ponsaerts P, Van Tendeloo V and Berneman Z. Regulatory T Cell and Human Disease. Clinical and Developmental Immunology 2007; 11.
11. Li B and Green M. Special regulatory T-cell review: FOXP3 biochemistry in regulatory T cells- how diverse signals regulate suppression. Immunology 2008;123:17-19.



12. Lehner T. Special regulatory T cell review: The resurgence of the concept of contrasuppression in immunoregulation. *Immunology* 2008;123:40-44.
13. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY and Sheen YC. Cortisol and Cytokines in Chronic and Treatment- Resistant Patients with Schizophrenia: Association with Psychopathology and Response to Antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:1532-1538.
14. Knight JG, Menkes DB, Highton J and Adams DD. Rationale for a trial of immunosuppressive therapy in acute schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2007;12:424-431.
15. Kipnis J, Cohen H, Michael C, Ziv Y and Schwartz M. T cell deficiency leads to cognitive dysfunction: Implication for therapeutic vaccination for schizophrenia and other psychiatric conditions *PNAS* 2004; 101(21):8180-8185.
16. World Health Organization: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision, World Health Organization, Geneva, 1992.
17. Andreasen N, Carpenter W, Kane J, Lasser R, Marder S, Weinberger D. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *Am J Psychiatry* 2005; 162:441-449.
18. Overall JE, Gorham DR: The Brief Psychiatric Scale. *Psychological Reports* 10:799-812, 1962.
19. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. Positive and Negative Syndrome Scale Manual. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems, 1994.
20. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) Main reference: Guy W: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised (DHEW Publ No ADM 76-338). Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976, pp 534-537

Руководилац пројекта:

Проф. др Славица Ђукић-Дејановић

Главни истраживач:

Проф. др Славица Ђукић-Дејановић

Ангажовани истраживачи:

Проф. др Небојша Арсенијевић

Асс. Гордана Радосављевић

Асс. Иван Јовановић

Милица Боровчанин, сарадник у настави