

Modificări la nivelul citokinelor în schizofrenie

Meta-analiză privind statusul clinic și efectele antipsihotice

**Rezident:
RĂDULESCU
IONUȚ DRAGOȘ**

Citokinele

Termenul de „citokine” este unul generic , el grupează o serie de glicoproteine și proteine cu rol de mediatori în comunicarea intercelulară.

Proteine inductibile care pot fi secretate de orice celulă din organism indiferent că aparține sau nu sistemului imunitar ,cu excepția eritrocitelor. Acestea se leagă de receptori de membrană specifici, prezenți fie pe celula care le-a secretat (autocrin) fie pe altă celulă (paracrin si endocrin).

Sunt mediatori ai imunității, inflamației, proliferării și diferențierii unor linii celulare si isi exercită efectul atât periferic cât și la nivel central (la nivelul creierului) .

Au activitate biologică în concentrații foarte mici, dar suficiente pentru a induce un răspuns specific la nivelul celulelor sensibile. Celulele răspund la stimulare prin modificarea ratei de sinteză a ARN și implicit a proteinelor .

Citokinele

- Din acest grup de proteine fac parte:
- -interleukinele
- -interferonii
- -factorii de creștere hematopoietici
- -factorii de necroză tumorală
- -chemokinele

Proprietățile comune tuturor citokinelor

- 1. Pleiotropia - fiecare citokină are activități biologice multiple
- 2. Redundanța - citokine din grupuri diferite pot avea efecte biologice și biochimice asemănătoare
- 3. Sunt active în concentrații foarte mici și secreția lor este de scurtă durată
- 4. Reacțiile modulate de citokine sunt produse în cascadă
- 5. Au receptori specifici de mare afinitate
- 6. Acțiunea lor se poate produce autocrin, paracrin sau endocrin

Au fost postulate o serie de ipoteze:

Smith și Maes 1995 au propus că macrofagele activate cronic de Limfocitele T produc un exces de IL-1, IL-2, INF- α și IFN- γ ce sunt mediatorii fundamentali în schizofrenie .

Schwarz et al. 2001 aduc argumente pentru răspunsul imun Anticorp-dependent coordonat de Limfocitele Th2 ca fiind principalul ax al patologiei .

Lastly și Monji 2009 descriu teoria microglială , prin care citokinele proinflamatorii și radicalii liberi ce cauzează neurogeneză anormală , degradare neuronală și anomalii la nivelul materiei albe ar fi eliberați de celule microgliale activate în exces la nivelul sistemului nervos central .

O multitudine de studii (van Kammen DP et al. 1999 , Garver DL et al. 2003 , Potvin S et al. 2008) au relevat modificări în nivelele citokinelor la pacienții cu schizofrenie și la rudele de gradul 1 ale acestora , sugerând că aceste anomalii sunt cuprinse într-un fenotip specific afecțiunii .

Tratamentul adjuvant cu antiinflamatoare nesteroidiene la pacienții cu decompensare acută duce la îmbunătățirea globală a răspunsului . Serologic pacienții ce au avut o îmbunătățire mai mare a simptomelor la alăturarea celecoxibului la tratament prezentau nivele mai scăzute de **Receptor TNF** , iar aspirina a fost mai eficace la cei ce aveau un **raport INF- α /IL-4** scăzut .(Nunes et al. 2006)

Materiale și metode

Metaanaliza a fost realizată din studii ce măsurau nivelul citokinelor în sânge și la nivelul LCR-ului , fiind luate în considerare și aspecte ca : statusul clinic , dacă pacientul a urmat tratament antipsihotic și corelațiile cu simptomatologia clinică .

Principalul obiectiv al metaanalizei a fost stabilirea unei corelații între profilul citokinelor și schizofrenie , astfel să se poate susține și obiectiva ipotezele privind imun-citokinele în această patologie.

In prima etapă au fost selecționate un număr de 192 de articole cu sursa PubMed, 103 de la PsycInfo și 334 de la Science Citation Index and Social Sciences Citation Index toate fiind studii realizate pe subiecți umani , nu mai vechi de anul 2005 . Un prim triaj a redus acest număr la 83 , doar acestea prezentând analize cantitative .

Materiale și metode

Studii realizate pe concentrații **sanguine** ale citokinelor :

- 10 pe **AR** Acute Relapse (pacienți cu decompensare acută)
- 14 pe **FEP** First Episode Psychosis (pacienți la un prim episod psihotic fără tratament antipsihotic în antecedente)
- 3 pe **SO** Stable medicated Outpatients (pacienți stabili sub tratament)
- 5 pe **TR** Treatment- Resistant (pacienți cu rezistență la tratament)
- 12 studii ce conțineau pacienți cu AR și FEP la comun

Studiile pe concentrațiile în **LCR** (**CSF**) ale citokinelor au fost în număr de 7 și nu diferențiau între statusul clinic al pacienților.

Materiale și metode

IL-10

IL-12

IL-1 β

IL-2

IL-6

IL-8

sIL-2R

IL-1RA

IFN- γ

TNF- α

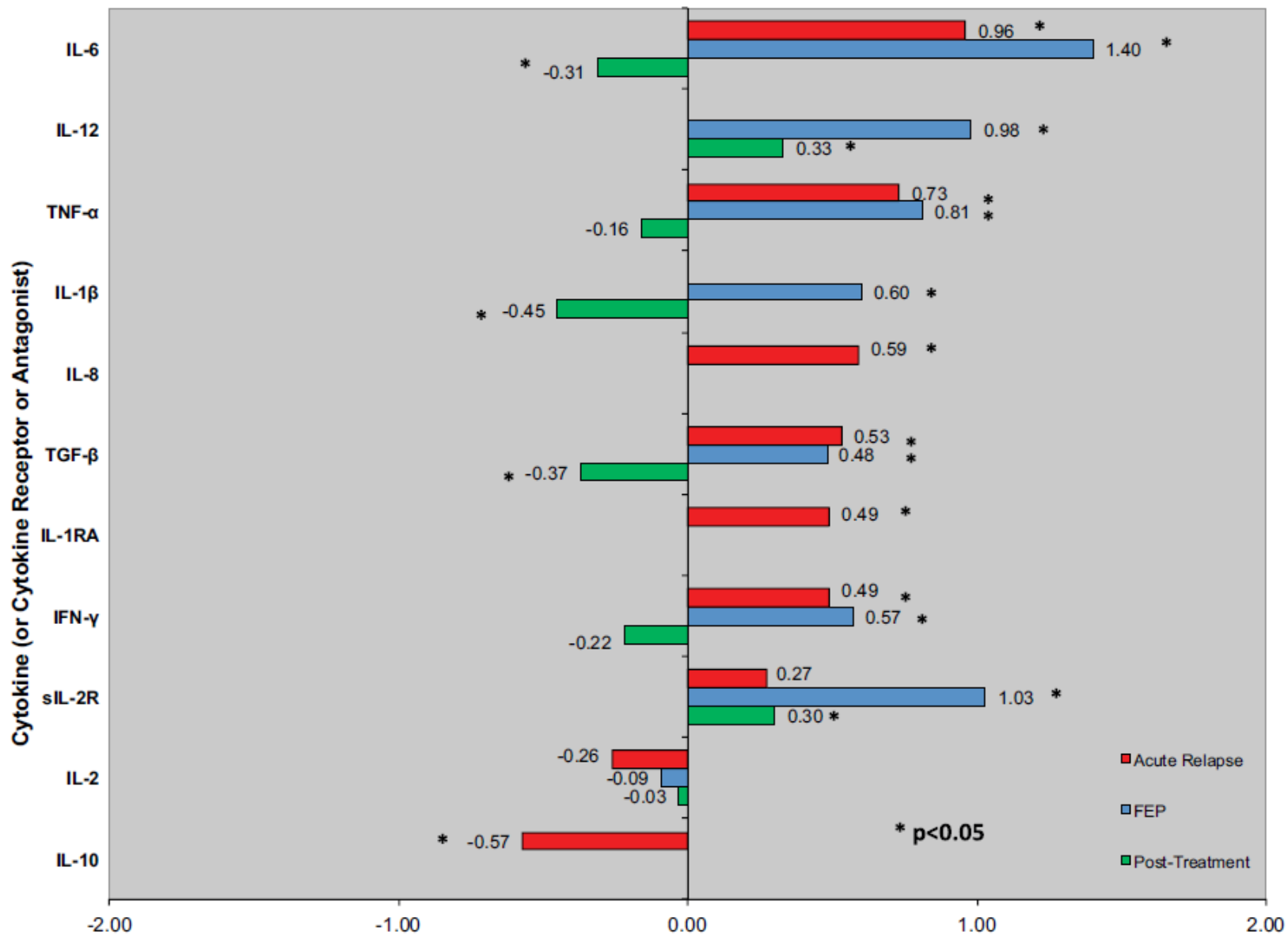
TGF- β

Cytokine	N Studies	Patients	Control Subjects	Mean ES	95% CI		p Value
AR Acute Relapse							
IL-10	2	46	52	-.57	-.98	-.17	.006
IL-2	2	43	199	-.26	-.60	.08	.13
sIL-2R	2	32	94	.27	-.13	.68	.19
IFN- γ	2	57	202	.49	.18	.80	.002
IL-1RA	2	32	94	.49	.07	.90	.02
TGF- β	2	78	262	.53	.26	.79	< .001
IL-8	2	46	52	.59	.18	1.00	.004
IL-1 β	4	97	290	.73	.46	.99	.001
TNF- α	4	97	290	.73	.46	.99	.001
IL-12	6	156	373	.96	.74	1.18	< .001
IL-6	6	156	373	.96	.74	1.18	< .001

Cytokine	N Studies	Patients	Control Subjects	Mean ES	95% CI		p Value
FEP First Episode Psychosis							
IL-10	4	116	276	-.09	-.32	.14	.14
IL-2	3	30	97	1.03	.55	1.52	1.52
sIL-2R	2	48	189	.57	.24	.90	.90
IFN- γ	2	48	189	.57	.24	.90	.90
IL-1RA	2	81	262	.48	.22	.74	.74
TGF- β	2	81	262	.48	.22	.74	.74
IL-8	3	151	152	.60	.37	.84	.84
IL-1 β	4	200	323	.81	.61	1.01	1.01
TNF- α	2	78	113	.98	.61	1.35	1.35
IL-12	4	117	275	1.40	1.14	1.65	1.65
IL-6	4	117	275	1.40	1.14	1.65	1.65

Cytokine	N Studies	Patients	Control Subjects	Mean ES	95% CI	p Value		
CSF : Studii în LCR								
IL-10				-0.01				
IL-2	4	100	57	-0.01	-0.35	.32	.94	3.33
sIL-2R								
IFN- γ								
IL-1RA								
TGF- β								
IL-8								
IL-1 β	2	13	15	-0.99	-1.78	-0.20	.01	.22
TNF- α								
IL-12	2	40	24	.29	-0.24	.81	.29	2.25
IL-6	2	42	31	-0.34	-0.81	.14	.16	2.21


Cytokine	N Studies	Patients	Control Subjects	Mean ES	95% CI	p Value	
TR + SO pacienți sub tratament							
IL-10	4	132	132	-0.03	-0.27	.22	.84
IL-2	3	90	90	.30	.01	.60	.04
sIL-2R	2	62	62	-0.22	-0.55	.11	.19
IFN- γ							
IL-1RA	2	119	119	-0.37	-0.63	-0.11	.005
TGF- β							
IL-8							
IL-1 β	3	127	127	-0.45	-0.70	-0.20	<.001
TNF- α	3	171	171	-0.16	-0.37	.06	.15
IL-12	3	104	104	.33	.06	.60	.02
IL-6	5	164	164	-0.31	-0.54	-0.08	.008



Rezultat

e


FEP:

IL-1 , IL-6 , IL-12 , IFN- γ , TNF- α , TGF- β , sIL-2R 


SO:

IL-6 N

TR:


sIL-2R 

AR:

IL-10 


IL-6, TNF- α , IL-8 , TGF- β , IL-1RA 


LCR:

IL-1 β 

Rezultate

Pentru pacienții aflați sub tratament după un episod psihotic acut , cu o medie de 53 de zile , fără ca acesta să fie standardizat pentru toți cei 488 pacienți s-a evidențiat :

sIL-2R , IL-12 

IL-1 β , IL-6 , TGF- β 

Modificările la nivelul citokinelor , potrivit acestei metaanalize , variază în funcție de statusul clinic , IL-1 β , IL-6 și TGF- β par a fi markeri de stare în patologie , crescând în perioadele de acutizare a patologiei și se normalizează la administrarea medicației antipsihotice.

In contrast IL-12 , IFN- γ , TNF- α și sIL-2R par a fi markeri ai patologiei , ei fiind crescuți indiferent de statusul clinic .

Corelație pozitivă între concentrația IL-6 sanguină și durata patologiei în multiple studii . (Akiyama K et al. 1999 , Kim YK et al. 2000 , Bresee C et al. 2009)

Corelație pozitivă între concentrația IL-6 sanguină și patologie psihiatrică. (Pae CU et al. 2006), Scăderea nivelului de IL-6 în urma administrării tratamentului antipsihotic .

Corelație negativă între IL-6 și simptomele pozitive în schizofrenie . (Garver DL et al. 2003)

In viziunea autorilor , metaanaliza evidentiază modifică semnificative la nivelul citokinelor ca urmare a administrării medicației antipsihotice, cu media la 4 săptămâni, ca după 8 săptămâni profilul anumitor citokine să fie asemănător subiecților control . (Song XQ et al. 2009)

Un alt studiu realizat pe 64 de bărbați a evidențiat o creștere în concentrația IL-2 în LCR în urma sistării medicației antipsihotice (haloperidol) , creștere ce reprezintă un factor predictor pozitiv pentru decompensarea psihotică acută .(Rapaport et al.)

DISCUȚII

Viitoare studiile ce vizează modificările la nivelul citokinelor, antagoniștilor acestora sau receptorilor specifici citokinelor în schizofrenie ar trebui realizate pe loturi mai mari de pacienți dar să urmeze același standard de separare a pacienților în funcție de statusul clinic. Astfel se va putea determina definitiv dacă aceste variații pot fi folosite în scop diagnostic, terapeutic sau pentru diferențiere, înaintea apariției simptomelor clinice, între exacerbările acute și schizofrenia de fond.

Autorii consideră că pacienților incluși în acest studiu ar fi trebuit clasificați mai departe în funcție de anumite caracteristici (IMC, sex, fumător/nefumător) pentru a certifica că aceste modificări apar datorită patologiei schizofrenice.

Deoarece efectele din acest sistem sunt interconectate , testarea concomitentă pe multiple linii ale rețelei citokinelor reprezintă următorul pas în cercetarea pe această temă .

In viziunea autorilor această lucrare va ajuta cercetarea interdisciplinară a acestei patologii și își exprimă dorința continuării în această direcție prin teste pe linii imunologice specifice cu citometrie de flux și de studiu al expresie genelor ce codează citokinele la pacienții cu schizofrenie .

Bibliografie

1. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011;70:663-71.
2. Smith RS, Maes M (1995): The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: Additional evidence. *Med Hypotheses* 45:135–141.
3. Schwarz MJ, Müller N, Riedel M, Ackenheil M (2001): The Th2-hypothesis of schizophrenia: A strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. *Med Hypotheses* 56:483– 486.
4. Monji A, Kato T, Kanba S (2009): Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 63:257–265.
5. Nunes SO, Matsuo T, Kaminami MS, Watanabe MA, Reiche EM, Itano EN (2006): An autoimmune or an inflammatory process in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and in their biological relatives. *Schizophr Res* 84:180 –182.
6. Müller N, Ulmschneider M, Scheppach C, Schwarz MJ, Ackenheil M, Möller HJ, et al. (2004): COX-2 inhibition as a treatment approach in schizophrenia: Immunological considerations and clinical effects of celecoxib add-on therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254:14 –22.
7. Akiyama K (1999): Serum levels of soluble IL-2 receptor alpha, IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophr Res* 37:97–106.
8. Kim YK, Kim L, Lee MS (2000): Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophr Res* 44:165–175.
9. Bresee C, Rapaport MH (2009): Persistently increased serum soluble interleukin-2 receptors in continuously ill patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 12:861– 865.
10. Pae CU, Yoon CH, Kim TS, Kim JJ, Park SH, Lee CU, et al. (2006): Antipsychotic treatment may alter T-helper (TH) 2 arm cytokines. *Int Immunopharmacol* 6:666–671.
11. Garver DL, Tamas RL, Holcomb JA (2003): Elevated interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of a previously delineated schizophrenia subtype. *Neuropsychopharmacology* 28:1515–1520.
12. Song XQ, Lv LX, Li WQ, Hao YH, Zhao JP (2009): The interaction of nuclear factor-kappa B and cytokines is associated with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 65:481– 488.
13. Rapaport MH, McAllister CG, Pickar D, Tamarkin L, Kirch DG, Paul SM (1997): CSF IL-1 and IL-2 in medicated schizophrenic patients and normal volunteers. *Schizophr Res* 25:123–129.