

Elżbieta Kozłowska

**Wybrane parametry reaktywności
układu odpornościowego
w różnych chorobach psychicznych**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Zakład Immunologii Doświadczalnej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Promotorzy pracy:

Prof. dr hab. n. med. Ewa Brzezińska-Błaszczyk

Dr hab. n. med. Adam Wysokiński

– Łódź 2019 –

STRESZCZENIE

Układ odpornościowy to niezwykle złożona sieć wielu komórek i różnorodnych czynników humoralnych, które współuczestniczą w rozwoju bardzo skomplikowanych procesów immunologicznych i zapalnych. Wśród czynników humoralnych regulujących przebieg procesów immunologiczno-zapalnych kluczową rolę pełnią cytokiny i chemokiny, ale również peptydy z grupy katelicydyn, w tym katelicydyna LL-37. Z pewnością odpowiedź immunologiczna, a szczególnie procesy zapalne, w znacznym stopniu są regulowane przez cząsteczki TLR, które warunkują rozpoznanie między innymi, cząsteczek uwalnianych przez komórki/tkanki w następstwie ich uszkodzenia lub śmierci (cząsteczki DAMP).

Pomimo rosnącej liczby doniesień dotyczących potencjalnych czynników ryzyka rozwoju chorób psychicznych etiopatogeneza tych chorób nadal pozostaje nieznana. Coraz więcej danych wskazuje, że w patogenezie depresji, choroby dwubiegunowej czy schizofrenii istotną rolę może odgrywać dysregulacja procesów immunologiczno-zapalnych. Dane na temat funkcjonowania układu odpornościowego u osób z zaburzeniami psychicznymi są jednak niepełne i niejednoznaczne.

Rozważając zatem dostępne informacje, że procesy immunologiczno-zapalne uczestniczą w etiopatogenezie chorób psychicznych, w toku pracy postanowiono ocenić wybrane parametry układu odpornościowego u osób z chorobami psychicznymi. W szczególności badano (1) poziom katelicydyny LL-37 u pacjentów z depresją, chorobą afektywną dwubiegunową oraz schizofrenią; (2) reaktywność PBMC stymulowanych i niestymulowanych mitogenem w warunkach *in vitro*, mierzoną poprzez zdolność wytwarzania cytokin, uzyskanych od pacjentów ze schizofrenią; oraz (3) ekspresję cząsteczek TLR w PBMC u pacjentów ze schizofrenią.

Grupy badane utworzyli pacjenci z zaburzeniem depresyjnym jednobiegunowym, chorobą afektywną dwubiegunową i schizofrenią paranoidalną. Grupę kontrolną stanowiły osoby bez rozpoznanej choroby psychicznej. Poziom katelicydyny LL-37 w surowicy krwi oceniono metodą ELISA, stężenie cytokin w nadsączach pochodowlanych PBMC oceniono techniką cytometrii przepływowej, a ekspresję mRNA cząsteczek TLR w PBMC oceniono stosując technikę qRT-PCR.

Stwierdzono, że poziom LL-37 w surowicy u osób z depresją i chorobą dwubiegunową był istotnie wyższy, a u osób ze schizofrenią istotnie niższy niż u osób zdrowych. W grupie kontrolnej, jak i u pacjentów ze schizofrenią, synteza *in vitro*

wszystkich badanych cytokin przez PBMC była znacząco wyższa w komórkach stymulowanych niż niestymulowanych. Wykazano również, że konstytutywna synteza TNF przez PBMC osób ze schizofrenią była statystycznie istotnie niższa niż u osób zdrowych, oraz że stymulowane PBMC osób ze schizofrenią wytwarzały znacznie więcej IFN- γ niż stymulowane PBMC osób zdrowych. W odpowiedzi na stymulację przyrost syntezy IL-17A, TNF oraz IFN- γ przez PBMC pacjentów ze schizofrenią był wielokrotnie wyższy w porównaniu z PBMC osób zdrowych. Wykazano również, że w PBMC pacjentów ze schizofrenią ekspresja mRNA TLR3 i TLR7 była istotnie wyższa, a ekspresja mRNA TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, TLR9 była istotnie niższa niż u osób zdrowych; ekspresja mRNA TLR5 i TLR8 nie różniła się znacząco między grupami. Obserwacje powyższe silnie wzmocniają pogląd, że w etiopatogenezie chorób psychicznych istotne znaczenie odgrywa dysregulacja procesów immunologicznych oraz rozwój procesów zapalnych.