

Άρθρο σύνταξης Editorial

Εντερικό μικροβίωμα και προσαρμοστική ανοσία στη σχιζοφρένεια

Ψυχιατρική 2019, 30:191–192

Η ανοσολογική θεωρία της σχιζοφρένειας (ΣΧΖ) αποτελεί ένα ενδιαφέρον βιολογικό μοντέλο, το οποίο εμπλέκει ένα χρόνιο ανοσολογικό υπόβαθρο με χαμηλού βαθμού φλεγμονή στην παθοφυσιολογία αυτής της τόσο σοβαρής διαταραχής.^{1,2} Ένας αυξανόμενος αριθμός δεδομένων υποδεικνύει έναν προεξέρχοντα ρόλο της προσαρμοστικής επίκτητης ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού στη ΣΧΖ, με μεταβολές στη λειτουργία των αμυντικών μηχανισμών των Τ και Β λεμφοκυττάρων.³ Τα ανοσοκύτταρα έχουν τη δυνατότητα να διεισδύουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και να προκαλούν διαφοροποίηση της νευροανοσολογικής ισορροπίας μέσω ενεργοποίησης της μικρογλοίας καθώς και της παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και δραστικών ειδών οξυγόνου, οδηγώντας έτσι σε φλεγμονή, που με τη σειρά της προκαλεί προοδευτικές και εκφυλιστικές αλλαγές στον εγκέφαλο που σχετίζονται με τη ΣΧΖ.⁴ Είναι, επίσης, γνωστό πως τα αντιψυχωτικά φάρμακα επηρεάζουν και το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα επεμβαίνοντας στη διαφοροποίηση και στη λειτουργία των ανοσοκυττάρων, με αποτέλεσμα την ομαλοποίηση της ανοσοαπάντησης του οργανισμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η προσαρμοστική ανοσία βασίζεται κυρίως στους πληθυσμούς των Τ και Β λεμφοκυττάρων, αλλά περιλαμβάνει επίσης και το εντερικό μικροβίωμα. Η μικροχλωρίδα αυτή είναι ένα σύνθετο οικοσύστημα με μεγάλη βιοποικιλότητα και ιδιαίτερη δομή γονιδιώματος, βρίσκεται στην εντερική οδό και έχει κεντρική θέση στη διατήρηση της ανθρώπινης υγείας αλλά και στην αιτιοπαθογένεια πολλών ασθενειών.⁵ Μία ανατροπή της σωστής νευροανοσολογικής λειτουργίας, που βασίζεται στην ιδιαίτερα ευαίσθητη και καλά συντονισμένη ισορροπία μεταξύ αυτού του εντερικού μικροβιώματος και του προσαρμοστικού ανοσολογικού συστήματος, μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή του εγκεφάλου και διαταραχή των ανώτερων εγκεφαλικών νευρικών δικτύων.^{4,6,7}

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, το ανθρώπινο μικροβίωμα και ο άξονας μικροβιώματος-εντέρου-εγκεφάλου έχει αποτελέσει επίκεντρο στην ψυχιατρική έρευνα, ως ένας πιθανός νέος και καθοριστικός παράγοντας στη νευροανοσολογική ρύθμιση, στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, στα συναισθήματα, στη γνωστική λειτουργία και στη συμπεριφορά.⁷ Ο άξονας μικροβιώματος-εντέρου-εγκεφάλου αποτελεί μια αμφίδρομη και βασική οδό επικοινωνίας μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και του εγκεφάλου, εν μέρει διαμεσολαβώντας τη ρύθμιση της γνωστικής και συναισθηματικής επεξεργασίας. Ένα μη ισορροπημένο ανθρώπινο μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό την καταλληλότητα της νευροανοσολογικής απάντησης και της νευροανάπτυξης με μακροχρόνιες συνέπειες, παίζοντας, με αυτόν τον τρόπο, έναν καθοριστικό ρόλο στην ευαλωτότητα και αιτιολογία των ψυχιατρικών νοσημάτων.

Πρόσφατες έρευνες υποδεικνύουν τα πρώτα στοιχεία αναφορικά με σημαντικές ταξινομικές διαταραχές του μικροβιώματος και μειωμένο δείκτη μικροβιακής ποικιλομορφίας σε ασθενείς με ΣΧΖ, ευρήματα τα οποία σχετίζονται και μερικώς με συγκεκριμένους φαινότυπους της ασθένειας, τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων αλλά και την ανταπόκριση στη θεραπεία.^{8,9} Δεδομένου ότι η «εκπαίδευση» του προσαρμοστικού ανοσολογικού διαμερίσματος εξαρτάται από τον ιδιαίτερο αποικισμό και το αντιγονικό ρεπερτόριο των διαφόρων εντερικών μικροβίων, η διαφοροποίηση των Τ και Β λεμφοκυττάρων εκφράζεται μέσω σχετιζόμενων με το μικροβίωμα υποδοχέων αντιγόνων που ορίζουν έναν μοναδικό κλωνότυπο.¹⁰ Ωστόσο, υπάρχουν ελάχιστα μόνο στοιχεία σχετικά με τον ακριβή ρόλο του μικροβιώματος στον προγραμματισμό των

T και B λεμφοκυττάρων στη ΣΧΖ και ακόμη λιγότερα ευρήματα σχετικά με τη συσχέτιση της μοριακής υπογραφής των υποδοχέων των T και B λεμφοκυττάρων και του μικροβιώματος με συγκεκριμένα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της νόσου.¹¹

Οι τελευταίες ερευνητικές εξελίξεις στην ανοσολογία απαιτούν μια ολοκληρωμένη επανεκτίμηση των μέχρι τώρα ανοσολογικών ευρημάτων στη ΣΧΖ μέσω σύγχρονων τεχνολογικών προσεγγίσεων. Η υψηλής απόδοσης αλληλούχηση νέας γενεάς (next-generation sequencing, NGS) αντιπροσωπεύει ένα ισχυρό βιοπληροφορικό εργαλείο κυτταρικής μεταγραφωματικής ανάλυσης του συνόλου του κλωνικού ρεπερτορίου των T και B λεμφοκυττάρων και του εντερικού μικροβιώματος. Η NGS προσφέρει έτσι μια μοναδική ευκαιρία για τον εις βάθος μοριακό ανοσογενετικό χαρακτηρισμό κυτταρικών υποδοχέων προσαρμοστικής ανοσίας και ταξονομικής ποικιλομορφίας του μικροβιώματος στη ΣΧΖ και την περαιτέρω διερεύνησή τους της αντιγονικής εμπλοκής στην παθογένεση, στην εξέλιξη και στη φαινοτυπική διαφοροποίηση της νόσου. Οι ασθενείς με ΣΧΖ είναι πιθανό να εμφανίζουν διαταραγμένη ανοσολογική ισορροπία μεταξύ προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος και μικροβιώματος με συγκεκριμένα για τη νόσο κλωνικά ανοσογενετικά χαρακτηριστικά, που με τη σειρά τους πιθανώς να σχετίζονται με διαφορετικά προφίλ συμπτωματικών εκδηλώσεων και νευρογνωστικών ελλειμμάτων.

Τέτοιου είδους εκλεπτυσμένες ανοσο-βιοπληροφορικές αναλύσεις μπορούν να οδηγήσουν στην αναγνώριση νέων νευροανοσολογικών οδών στη ΣΧΖ και να αλλάξουν την κατανόησή μας για την παθοφυσιολογία της νόσου, προσφέροντάς μας κλινικά προσβάσιμους, συμπτωματικούς και διαγνωστικούς βιοδείκτες σημαντικούς για εξατομικευμένες ιατρικές παρεμβάσεις.¹² Η αυξανόμενη κατανόηση και ο καλύτερος βιομοριακός χαρακτηρισμός διαφορετικών ανοσοφαινοτύπων στη ΣΧΖ θα ήταν επίσης σε θέση να καθοδηγήσει την ανάπτυξη νέων ανοσολογικών θεραπειών και να ανοίξει τον δρόμο για πιθανές μελλοντικές προληπτικές θεραπευτικές επιλογές, για παράδειγμα μέσω μηχανικής τροποποίησης αντισωμάτων, σχεδιασμού εμβολίου και κυτταρικής ανοσοθεραπείας.

A. Αγοραστός

Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής,

Β΄ Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Β.Π. Μποζίκας

Καθηγητής Ψυχιατρικής,

Β΄ Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Βιβλιογραφία

- Howes OD, McCutcheon R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. *Transl Psychiatry* 2017, 7:e1024, doi: 10.1038/tp.2016.278
- Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry* 2015, 2:258–270, doi: 10.1016/S2215-0366(14)00122-9
- Debnath M. Adaptive Immunity in Schizophrenia: Functional Implications of T Cells in the Etiology, Course and Treatment. *J Neuroimmune Pharmacol* 2015, 10:610–619, doi: 10.1007/s11481-015-9626-9
- Pape K, Tamouza R, Leboyer M, Zipp F. Immunoneuropsychiatry - novel perspectives on brain disorders. *Nat Rev Neurol* 2019, 15:317–328, doi: 10.1038/s41582-019-0174-4
- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012, 13:260–270, doi: 10.1038/nrg3182
- Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012, 336:1268–1273, doi: 10.1126/science.1223490
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012, 13:701–712, doi: 10.1038/nrn3346
- Dinan TG, Borre YE, Cryan JF. Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? *Molecul Psychiatry* 2014, 19:1252–1257, doi: 10.1038/mp.2014.93
- Nguyen TT, Kosciolk T, Eylar LT, Knight R, Jeste DV. Overview and systematic review of studies of microbiome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychiatr Research* 2018, 99:50–61, doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.01.013
- Zhao Q, Elson CO. Adaptive immune education by gut microbiota antigens. *Immunology* 2018, 154:28–37, doi: 10.1111/imm.12896
- Li Q, Zhou J, Cao X, Liu Q, Li Q, Li W et al. Clonal Characteristics of T-Cell Receptor Repertoires in Violent and Non-violent Patients With Schizophrenia. *Front Psychiatry* 2018, 9:403, doi: 10.3389/fpsy.2018.00403
- Ichinohe T, Miyama T, Kawase T, Honjo Y, Kitaura K, Sato H et al. Next-Generation Immune Repertoire Sequencing as a Clue to Elucidate the Landscape of Immune Modulation by Host-Gut Microbiome Interactions. *Front Immunol* 2018, 9:668, doi: 10.3389/fimmu.2018.00668