

# A szkizofrénia új, purinerg biomarkereinek azonosítása egy reverz transzlációs vizsgálatban

Doktori értekezés

**Kristóf Zsüliet**

Semmelweis Egyetem  
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Bitter István, DSc, egyetemi tanár  
Dr. Sperlágh Beáta, DSc, az MTA levelező tagja

Hivatalos bírálók: Dr. Géczy Anna, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Timár Júlia, Ph.D., szaktanácsadó

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Bereczki Dániel, DSc, egyetemi tanár, igazgató

Tagok: Dr. Jekkel Éva, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Vizin Gabriella, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest  
2022

## TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	4
2. BEVEZETÉS.....	7
2.1. Szkizofrénia.....	7
2.1.1. A szkizofrénia általános jellemzői.....	7
2.1.2. A szkizofrénia tünetei.....	10
2.1.3. A szkizofrénia etiológiája.....	13
2.1.4. Biomarkerek a szkizofrénia kutatásban.....	15
2.1.5. A szkizofrénia állatmodelljei.....	18
2.2. Purinerg jelátvitel a központi idegrendszerben .....	22
2.2.1. Az adenzin-5'-trifoszfát (ATP), mint idegrendszeri jelátvivő molekula .....	22
2.2.2. Purinerg receptorok altípusai és a purinerg jelátvitel .....	23
2.2.3. A P2X7 receptor .....	24
2.3. A P2X7 receptor szerepe a szkizofréniaában .....	26
3. CÉLKITŰZÉSEK.....	29
4. MÓDSZEREK.....	31
4.1. Humán vizsgálat .....	31
4.1.1. Vizsgálati személyek .....	31
4.1.2. Tünetsúlyosság felmérése.....	36
4.1.3. Mintagyűjtés és előkészítés .....	36
4.2. Állatkísérlet .....	37
4.2.1. Kísérleti állatok .....	37
4.2.2. Kísérleti elrendezés.....	37

4.2.3. Open-field teszt (OFT) .....	38
2.2.4. Mintagyűjtés és előkészítés .....	39
4.3. Biokémiai eljárások .....	39
4.3.1.1. HPLC-analízis .....	39
4.3.1.2. A szolubilis P2X7R enzim kapcsolt immunszorbens vizsgálata.....	40
4.3.1.3. A citokinek multiplex bead array analízise .....	40
4.4. Statisztikai módszerek .....	41
5. EREDMÉNYEK.....	43
5.1. Purin szintek és összefüggésük a pszichopatológiával.....	43
5.2. Gyulladásos markerek és összefüggésük a pszichopatológiával.....	44
5.3. A szolubilis P2X7R koncentrációja.....	46
5.4. A gyulladásos markerek és a szomatikus betegségek kapcsolata.....	47
5.5. A purinok, citokinek és a P2X7R plazmaszintjei a PCP-indukált akut skizofrénia egérmodelljében .....	48
5.6. ROC-analízis (Vevő Működési Karakterisztika).....	52
6. MEGBESZÉLÉS .....	54
7. KÖVETKEZTETÉSEK.....	61
8. ÖSSZEFOGLALÁS .....	63
9. SUMMARY .....	64
10. IRODALOMJEGYZÉK .....	65
11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE .....	86
11.1. Az értekezés témájában megjelent publikációk.....	86
11.2. Egyéb, nem az értekezés témájában megjelent publikációk.....	86
12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS .....	88

## 1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

<b>AMP/ADP/ATP</b>	adenozin-5'-mono- / di- / trifoszfát
<b>ADO</b>	adenozin
<b>ANOVA</b>	varianciaanalízis/ analysis of variance
<b>BDNF</b>	agyi eredetű növekedési faktor/ brain derived neurotrophic factor
<b>BNO</b>	Betegségek Nemzetközi Osztályozása/ International Classification of Diseases
<b>CBA</b>	citokinek multiplex bead array analízise/ cytometric bead array
<b>CRP</b>	C-reaktív protein/ C-reactive protein
<b>CT</b>	komputertomográfia/ computed tomography
<b>DA</b>	dopamin
<b>DAMP</b>	veszélyhez asszociált molekuláris mintázat/ danger associated molecular pattern
<b>DTI</b>	diffúziós tenzor képzés/ diffusion tensor imaging
<b>ELISA</b>	enzim kapcsolt immunsorbens vizsgálat/ enzyme-linked immunosorbent assay
<b>EV</b>	extracelluláris vezikula / extracellular vesicle
<b>fMRI</b>	funkcionális mágneses rezonanciavizsgálat/ functional magnetic resonance imaging
<b>GABA</b>	$\gamma$ -aminovajsav/ $\gamma$ -aminobutyric acid
<b>GWAS</b>	teljes-genom asszociációs vizsgálat/ genome-wide association study
<b>HPLC</b>	nagynyomású folyadékkromatográfia/ high pressure liquid chromatography
<b>IL-1<math>\beta</math>/6/8/10/12/17</b>	interleukin-1 $\beta$ /6/8/10/12/17

<b>i.p.</b>	intraperitoneális
<b>LPS</b>	lipopoliszacharid/ lipopolysaccharide
<b>MADRS</b>	Montgomery-Asberg Depresszióértékelő Skála/ Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
<b>NGF</b>	idegi eredetű növekedési faktor/ nerve growth factor
<b>NLRP3</b>	nukleotid-kötő domén és leucin-gazdag ismétlődést tartalmazó fehérje/ nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat protein
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aszpartát/ N-methyl-D-aspartic acid
<b>P2X</b>	ionotróp purinerg receptorcsalád
<b>P2X7</b>	ionotróp purinerg receptor 7-es altípus
<b>P2RX7</b>	ionotróp purinerg receptor 7-es altípusának génje
<b>P2Y</b>	metabotróp purinerg receptorcsalád
<b>PAMP</b>	patogénekkal asszociált molekuláris mintázat/ pathogen associated molecular pattern
<b>PANSS</b>	Pozitív és Negatív Tüneteskála/ Positive and Negative Syndrome Scale
<b>PET</b>	pozitronemissziós tomográfia/ positron emission tomography
<b>PCP</b>	fenciklidin/ phencyclidine
<b>RIS</b>	risperidon
<b>ROC</b>	vevő működési karakterisztika/ receiver operating characteristic
<b>ROS</b>	reaktív oxigénformák, szabadgyökök/ reactive oxygen species
<b>rpm</b>	fordulatszám percenként/ round per minute
<b>SAL</b>	fiziológiás sóoldat/ saline
<b>SD</b>	standard deviancia
<b>SEM</b>	középérték közepes hibája/ standard error of mean

<b>SNP</b>	egy pontos nukleotid polimorfizmus/ single nucleotide polymorphism
<b>SPECT</b>	egy fotonos emissziós komputertomográfia/ single photon emission computed tomography
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	tumor nekrozis faktor- $\alpha$ / tumor necrosis factor- $\alpha$
<b>VEGF</b>	vaszkuláris endotheliális növekedési faktor/ Vascular endothelial growth factor

## 2. BEVEZETÉS

### 2.1. Szkizofrénia

#### 2.1.1. A szkizofrénia általános jellemzői

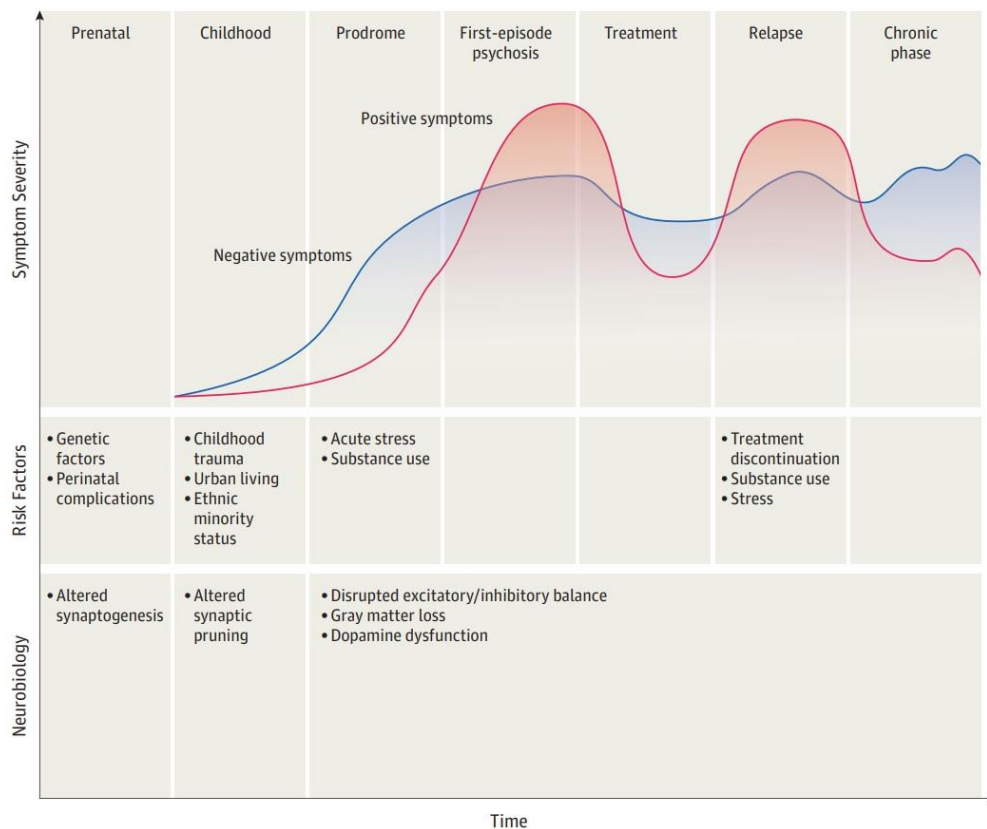
A pszichózis egy olyan állapot, melyben a beteg valósággal való adekvát kapcsolata elvész; az észlelés, az információfeldolgozás és a környezetből származó ingerekre való válaszkészség pedig olyannyira torzul, hogy még a legegyszerűbb adaptív funkciók fenntartása is kihívást jelent, legsúlyosabb esetekben pedig a személyiség teljes szétesése következhet be (1, 2). A pszichózis számos pszichiátriai, neurológiai és általános orvosi állapot közös, és a mindennapi funkcionálást károsító tünete (3), egyik leggyakoribb megjelenési formája azonban a szkizofrénia. Ez a komplex idegfejlődési zavar egymástól sok szempontból eltérő, ám mégis számos közös tulajdonsággal jellemezhető (1).

A szkizofrénia az átlagnépesség 0.5-1%-át érinti (4), és férfiak körében nemcsak valamivel gyakrabban alakul ki, de súlyosabb tünetekkel is jár (5). Férfiak esetében korábbi (15-25 év), nőknél pedig későbbi (25-35 év) csúcs jellemző, valamint utóbbiaknál 40-45 éves korban, a menopauza előtt egy második csúcsot is észleltek (6).

A betegség első jelei jellemzően a kamaszkor végén, fiatal felnőttkor elején jelentkeznek. Azon gyermekek egy részénél azonban, akiknél később kifejlődik a zavar, már korábban is megfigyelhető, hogy azonos életkorú testvéreiknél ügytelenebbek mind szociális, mind fizikális téren, valamint alacsonyabb az intelligenciahányadosuk is. Ezek az enyhe kognitív tünetek negatív hatást gyakorolhatnak az iskolai és a szociális teljesítményre egyaránt – ezt az időszakot a szakirodalom premorbid fázisnak nevezi (4).

A pszichózis indulását gyakran hónapok vagy akár évek is megelőzik, mely időszakban a tünetek még nem feltűnők, azonban a személy működési színvonala már hanyatlani kezd, a viselkedés kismértékben megváltozik. E kezdeti, prodromális szakaszban a fiatal visszavonul a társas élettől, bizonyos feladatok végrehajtásában és kötelességeinek teljesítésében nehézségeket tapasztal, személyes higiéniáját elhanyagolja, tompa vagy inadekvát érzelmeket mutat. A kommunikáció, a gondolkodás és az észlelés nehézségei is megkezdődnek, sok esetben metaforikus, bonyolult beszéddel, furcsa gondolatokkal, babonákkal (1). Gyakori, hogy a személy elvont, filozofikus vagy vallási kérdésekkel kezd intenzíven foglalkozni (2, 4). A pszichózisba való átfordulás aránya kb. 20–35% az első azonosítást követő 2–3 éven belül (7). Ahogy

a tünetek hangsúlyossá válnak és a betegség progrediál, a társas élethez és a munkavégzéshez kapcsolódó funkciók jelentősen károsodhatnak.



**1. ábra. A szkizofrénia klinikai lefolyása(8).** Azok a fiatalok, akiknél később szkizofrénia alakul ki, gyermekkorban finom motoros és kognitív eltéréseket mutathatnak, azonban nem jelentkezik az autizmusra vagy az értelmi fogyatékosokra jellemző jelentős fejlődési késések. A késői serdülőkorban vagy a kora-felnőttkorban gyakran egy prodromális szakasz előzi meg az első pszichotikus epizódot, melyet enyhébb pszichotikus, negatív és kognitív tünetek, valamint funkcionális károsodás jellemez. Az első pszichotikus epizód akkor következik be, amikor ezek a tünetek elérik a klinikai diagnózis küszöbét. Gyakran ebben az időszakban történik meg az első kapcsolatfelvétel a szakszolgálatokkal, habár egyre gyakoribb, hogy a betegek már a prodroma során segítséget kérnek. Míg a pozitív tünetek általában jól reagálnak az antipszichotikus kezelésre, a negatív és a kognitív tünetek kevésbé jól kezelhetők, sőt, egyes esetekben az antipszichotikumok még súlyosbíthatják is őket. A legtöbb beteg az antipszichotikus kezelés abbahagyása után visszaesik, pedig ennek kockázata az antipszichotikus kezelés folytatásával még akkor is csökken, ha a pszichotikus tünetek teljesen megszűntek. Az ábra a szkizofrénia kialakulásának néhány kulcsfontosságú kockázati tényezőjét is kiemeli, valamint azokat a neurobiológiai eltéréseket, amelyekről úgy gondolják, hogy relevánsak a tünetek kialakulásában. Fontos megjegyezni, hogy a megváltozott szinaptogenezis és szinaptikus pruning (érés) nem bizonyított egyértelműen in vivo, és a feltüntetett változások pontos időzítése továbbra sem tisztázott teljes mértékben.



A szkizofrénia kimenetele a teljes felépüléstől egészen a krónikusan gondozásra szorulásig terjedhet (5). Remisszió során a működés visszatér a prodromális szintre, azonban az érzelmek gyakran tompák, sekélyesek maradnak(1). Az esetek 75%-ában a betegség lefolyását remissziók és relapszusok váltakozása jellemzi, és a hatékony gyógyszeres terápia, valamint pszichoszociális intervenciók ellenére is hét érintettből kevesebb, mint egy éri el a teljes felépülést (9, 10). A betegek kisebb arányánál a betegség krónikussá válik, és a kezdeti pozitív tünetek átadják helyüket a negatív tüneteknek (1).

A szkizofrén betegek körében korábban és magasabb prevalenciával jelentkeznek szomatikus komorbid betegségek is (11, 12), melyek között a szív-és érrendszeri zavarok (13, 14), a magas vérnyomás (15), és a metabolikus szindróma (16) a leggyakoribb. Ezen pszichiátriai betegek várható élettartama kb. 15 évvel rövidebb az átlagnépességhez viszonyítva (8). Ez a megnövekedett halálozási arány gyakran a fent említett betegségek következménye, de nem hanyagolható el az alkohol- és droghasználat sem (13, 15). Mindezek mellett az öngyilkosság is fontos szerepet játszik a többlethalálozásban: az öngyilkosság elkövetésének kockázata 5-10%-kal magasabb az átlagnépességhez viszonyítva (17). Habár a rossz egészségügyi állapotot, amit gyakran társítanak a szkizofréniaival, gyakran az egészségtelen életmódnak tulajdonítják (mozgás hiánya, rossz minőségű étrend, dohányzás, elhízás), most már vizsgálatokkal is alátámasztott, hogy a háttérben álló gyulladási folyamatok is hozzájárulhatnak a metabolikus rendellenességekhez, amely prediszponálja a betegeket az elhízásra, illetve a diabéteszre, ami a majdani rossz egészséghez vezet (15).

Az önálló életvezetésre való képesség a betegek nagyrésze számára elérhető, az antipszichotikus kezelés és a pszichoszociális intervenció kombinálásával, amely javítja az életminőséget, viszont a szociális és a szakmai funkcionálásra csupán kis hatással bír. Utóbbiak alakulása inkább a betegség kialakulásakor meglévő kognitív és a negatív tünetek függvénye(5).

Mivel a betegség háttérben álló okokat még ma is csak korlátozott mértékben látjuk át, az antipszichotikus kezelés főképp a szkizofrénia tüneteinek mérséklésére fókuszál. A neuroleptikumok ugyan hatékonyan csökkentik az olyan pozitív tüneteket, mint a téveszmék és a hallucinációk, valamint a visszaesést is megelőzik, azonban kevésbé hatékonyak az olyan negatív tünetek vonatkozásában, mint pl. a szociális visszahúzódás vagy az apátia. A negatív tünetek sok esetben hajlamosak fennmaradni a

kezeléssel visszaszorított pozitív tünetek közötti időszakokban is, azonban a szkizofrénia kezelésének korai megkezdése meg is előzheti, hogy e negatív tünetek idővel kialakuljanak. A relapszusok megelőzése érdekében általában a betegség első epizódja után szükségessé válik a hosszú-távú kezelés (18). A betegek antipszichotikus kezelésre adott reakciói nagymértékben változók: 10-30%-nál csupán korlátozottan bizonyulnak hatékonyak, magasabb arányban (legalább 30%-nál) azonban javulást eredményeznek, bár reziduális tünetek ekkor is maradhatnak, melyek befolyásolják a funkcionálást és az életminőséget. A betegek további 30%-a azonban terápiarezisztens, azaz  $\geq 2$  különböző, nem-klozapin antipszichotikumra nem reagál (19).

Habár a szkizofrénia koncepciója és így kezelése is jelenleg még mindig a betegség dopamin-hipotézisén alapul, folyamatosan jelennek meg olyan új megközelítések is, melyek új jelátviteli mechanizmusokat vizsgálnak a klasszikus gyógyszer-célpontokon vagy teljesen új célpontokat azonosítanak. Mivel a szkizofrénia egy összetett, multifaktoriális betegség, a jelenlegi ismeretek szerint nem tűnik valószínűnek, hogy a zavar minden tünete kezelhető lenne egy egy-célpontú gyógyszerrel. A gyógyszerfejlesztés jelenlegi erőfeszítései arra irányulnak, hogy egyrészt olyan összetevőket találjanak, amelyek képesek jobban kezelni a negatív tüneteket és javítani tudják a kognitív deficitet is, másrészt pedig olyan összetevőket, amelyek jobban tolerálhatók azon betegek számára, akik élethosszig tartó kezelésre szorulnak(18).

### 2.1.2. A szkizofrénia tünetei

Ezt az gyakran krónikus és a mindennapi funkcionálást megnehezítő betegséget meglehetősen heterogén pozitív és negatív tünetegyüttes jellemezi. Míg a pozitív tüneteket a normál működés torz vagy excesszív megjelenéseként definiálhatjuk (ide tartoznak például a téveszmék, hallucinációk, dezorganizált beszéd/viselkedés), a negatív tünetek a motivációval, az érdeklődéssel vagy a kifejezéssel kapcsolatos normál viselkedések csökkenésével vagy hiányával járnak. Míg az előbbi tünetek általában hatékonyan kezelhetők a rendelkezésre álló antipszichotikus gyógyszerekkel, utóbbiak esetében sokkal bonyolultabb a helyzet. A negatív tünetek (anhedónia, akarat zavara, társas visszahúzódás, alógia, affektusok elsivárosodása) a szkizofrénia központi összetevői, és nagyrészt ezek a felelősek a rossz funkcionális kimenetekért is (20). Ezek között elsődleges és másodlagos tüneteket különböztetünk meg, ahol az elsődleges

negatív tünetek a szkizofrénia mögöttes patofiziológiájában rejlenek, a másodlagosak pedig a pszichiátriai vagy egészségügyi társ-betegségekkel, a kezelés káros hatásaival vagy környezeti tényezőkkel kapcsolatosak (21). A másodlagos negatív tüneteket eredményezhetik a pozitív tünetek (szociális visszahúzóadás pl. üldöztetési téveszmék miatt), a komorbid depresszió, az antipszichotikumok vagy antidepresszánsok mellékhatásai, vagy a pszichoaktív szerhasználat. A betegek több mint fele (57.6%) legalább egy vagy több negatív tünetet is megtapasztal, elsődleges negatív tüneteket pedig a betegek 12.9%-a mutat (22). A pozitív tünetekkel ellentétben, a negatív tünetek nem hajlamosak spontán javulni a betegség lefolyása során (21).

A betegséget többféle mentális modalitás zavarai jellemzik, melyek közé a gondolkodást (pl. téveszmék, a gondolkodás alaki zavarai), az észlelést (pl. hallucinációk), az én megtapasztalását (pl. az élmény, hogy a személy érzéseit, impulzusait, gondolatait vagy a viselkedését egy külső erő kontrollálja), a kogníciót (pl. károsodott figyelem, verbális memória, szociális kogníció), az akaratot (pl. motiváció elvesztése), az affektust (pl. eltompult érzelmek kifejezés), és a viselkedést (pl. bizarr vagy céltalan magatartás, kiszámíthatatlan vagy nem helyénvaló érzelmi reakciók, melyek megzavarják a viselkedés szervezést) sorolják, melyek mellett pszichomotoros zavarok is megjelenhetnek. E tünetek összetétele és intenzitása minden beteg esetében eltérő lehet. A központi tüneteket a tartós téveszmék, hallucinációk és gondolkodási zavarok, valamint a befolyásoltság, passzivitás vagy irányítottság érzései alkotják. A szkizofrénia BNO-szerinti diagnózisához ezen tüneteknek legalább egy hónapig fenn kell állniuk, s nem fakadhatnak egyéb egészségügyi állapotból vagy szerhasználatból/megvonásból (23).

### 1. Táblázat. A szkizofrénia tünetei

<b>Pozitív tünetek</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Téveszmék</li> <li>• Hallucinációk</li> <li>• Dezorganizált gondolkodás, beszéd és magatartás</li> <li>• Inkoherencia</li> <li>• Inadekvát érzelmek</li> <li>• Érzelmi elsivárosodás</li> </ul>
<b>Negatív tünetek</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akarat zavara (avolíció)</li> <li>• Beszéd elszegényedése (alógia)</li> </ul>

<b>Kognitív tünetek</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gyenge rapport</li> <li>• A szociabilitás zavara (aszocialitás)</li> <li>• Anhedónia</li> <li>• Figyelemzavar</li> <li>• Munkamemória zavara</li> <li>• Szociális kogníció zavara</li> </ul>
-------------------------	---

**2. Táblázat. A szkizofrénia diagnosztikus kritériumai a BNO-11 és a DSM-V szerint (23, 24)**

<b>BNO-11</b>	<b>DSM-V</b>
<p>Az alábbi tünetek közül <b>legalább kettőnek</b> (az egyén beszámolója vagy a klinikus/más informátorok megfigyelése alapján) az idő nagy részében fenn kell állnia, <b>1 hónapig vagy tovább.</b></p> <p>A minősítő tünetek közül <b>legalább egynek az a)–d) pontból kell származnia.</b></p>	<p><b>A.</b> Az alábbiak közül <b>két (vagy több) tünet</b> fennállása az idő jelentős részében, <b>1 hónapig</b> (sikeres kezelés esetében rövidebb ideig).</p> <p>A tünetek közül <b>legalább egynek az (1), (2), vagy (3) pontból</b> kell származnia.</p>
<b>a) Tartós téveszmék</b> (pl. grandiózus, vonatkoztatásos vagy üldöztetési téveszmék)	<b>1. Téveszmék</b>
<b>b) Tartós hallucinációk</b> (leggyakrabban akusztikus, de bármilyen szenzoros modalitásban előfordulhatnak)	<b>2. Hallucinációk</b>
<b>c) Dezorganizált gondolkodás (gondolkodás alaki zavarai)</b> (pl. érintőlegesség és laza asszociációk, irreleváns beszéd, neologizmusok). Súlyos esetben a személy beszéde annyira inkoherens lehet, hogy már érthetetlen („szósaláta”).	<b>3. Inkoherens beszéd</b>
<b>d) Befolyásoltatás, passzivitás vagy kontroll megtapasztalása</b> (azaz az az élmény, hogy a személy érzéseit, impulzusait, cselekedeteit vagy gondolatait nem saját maga generálja, hanem mások helyezik azokat az elméjébe vagy éppen vonják ki onnan, vagy hogy gondolatait másoknak közvetítik (gondolatközvetítés))	<b>4. Durván szétesett vagy katatón viselkedés</b>
<b>e) Negatív tünetek</b> , mint az érzelmi ellaposodás, alógia, avolíció (akaratvesztés), aszocialitás és anhedónia	<b>5. Negatív tünetek</b> (érzelmi ellaposodás, alógia, avolíció)
<b>f) Erősen dezorganizált viselkedés, amely akadályozza a célirányos tevékenységet</b> (pl. bizarrnak vagy céltalannak tűnő viselkedés, kiszámíthatatlan vagy inadekvát érzelmi	<b>B.</b> A zavar kezdetétől számítva az idő jelentős részében <b>az élet egy vagy több fő területén</b> , pl. munka, interperszonális kapcsolatok, öngondoskodás, <b>a funkcionálás szintje</b>

reakciók, amelyek megzavarják a viselkedés szervezésének képességét)	<b>jelentősen elmarad a kialakulás előtt elért szinttől</b> (vagy amennyiben gyermekkorban vagy serdülőkorban indul, nem sikerül elérni az interperszonális, tanulmányi vagy foglalkozási funkcionálás elvárt szintjét).
<b>g) Pszichomotoros zavarok</b> , például katatón nyugtalanság vagy agitáltság, manírok, viaszhajlékonyság, negativizmus, mutizmus vagy stupor.	<b>C.</b> A zavar folyamatos jelei <b>legalább 6 hónapig fennállnak</b> . Ennek a 6 hónapos időszaknak tartalmaznia kell legalább 1 hónapot (vagy sikeres kezelés esetén kevesebbet), mely során a tünetek megfelelnek az A kritériumnak, és tartalmazhat prodromális vagy reziduális tüneteket is. Ezen prodromális vagy reziduális időszakokban a zavar jelei megnyilvánulhatnak kizárólag negatív tünetekben, vagy két vagy több, az A kritériumban felsorolt tünetben, amelyek gyengített formában jelennek meg (pl. furcsa hiedelmek, szokatlan észlelési élmények).
<b>A tünetek nem más egészségügyi állapot</b> (pl. agydaganat) <b>megnyilvánulásai, és nem valamely anyag vagy gyógyszer</b> (pl. kortikoszteroidok) <b>központi idegrendszerre gyakorolt hatásaiból erednek</b> , beleértve az <b>elvonási tüneteket</b> (pl. alkohol).	<b>D. Szkizoaffektív zavar, pszichotikus tünetekkel járó depresszív vagy bipoláris zavar kizárható</b> , mert vagy (1) nem fordult elő súlyos depressziós vagy mániás epizód az aktív fázis tüneteivel egyidejűleg, vagy (2) ha hangulati epizódok az aktív fázis tünete alatt jelentkeztek, a betegség aktív és hátralévő időszakának teljes időtartamának egy kisebb részében voltak jelen.
	<b>E.</b> A zavar <b>nem tulajdonítható valamely szer</b> (pl. drog, gyógyszer) <b>élettani hatásának vagy más egészségügyi állapotnak</b> .
	<b>F.</b> Amennyiben a kórelőzményben <b>autizmus spektrumzavar vagy gyermekkori kommunikációs zavar</b> szerepel, a szkizofrénia további diagnózisára csak akkor kerülhet sor, ha a szkizofrénia egyéb szükséges tüneteinek kívül <b>kifejezett téveszmék vagy hallucinációk</b> is jelen vannak <b>legalább 1 hónapig</b> (vagy sikeres kezelés esetében rövidebb ideig).

### 2.1.3. A szkizofrénia etiológiája

A többi pszichiátriai zavarhoz hasonlóan a szkizofrénia is genetikai, környezeti és szociális kockázati tényezők összjátéka nyomán alakul ki (25-28), melyek a gén expressziós szinteket és a molekuláris útvonalakat szabályozó epigenetikus

mechanizmusokon keresztül kapcsolódnak egymáshoz (29, 30). A szkizofrénia etiológiájára vonatkozóan elméletek széles spektrumával találkozhatunk a szakirodalomban, mely többek között magába foglalja a dopaminerg, glutamáterg és GABA neurotranszmisszió károsodott funkcióját (31, 32), vírusfertőzéseket (33, 34), számtalan neurokémiai diszfunkciót (35, 36) és a gyulladást is (37-39).

A dopaminhipotézis, mely szerint a dopaminerg rendszer diszregulációja felelős a szkizofrénia kialakulásáért, a pszichiátria egyik legrégebbi és legtartósabb biológiai elmélete (40). Habár a fokozott szubkortikális és a csökkent kortikális DA-transzmisszió felborult egyensúlya valóban jelentősen hozzájárul a tünetek kialakulásához, ezt az elméletet mégis ki kellett terjeszteni más neurotranszmitter-rendszerek hozzájárulásával is, hiszen a szkizofrénia heterogén tünetei nem magyarázhatók egyetlen neurotranszmitter-rendszer hibás működésével (40, 41). Ezen rendszerek érintettségét vizsgáló kutatások során a DA rendszer mellett a glutamáterg, a szerotonerg és a GABA rendszerek, valamint a N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptorok diszfunkciója kapta a legnagyobb figyelmet az elmúlt 50-60 évben (40, 41).

Számos iker-és családvizsgálat alapján tudjuk, hogy a szkizofrénia heritabilitása igen magas: a becslések szerint az öröklődő tényezők magyarázzák a szkizofrénia kockázatának 80%-át. Ennek ellenére azonban úgy tűnik, hogy nincs olyan egyetlen gén, mely szükséges és elégséges lenne a betegség kialakulásához (42), azaz poligénes betegségről van szó. Ennek az öröklődő komponensnek viszont csak egy kis része tudható be a gyakran a betegséggel összefüggő SNP-knek, amelyek mindegyike csak kis mértékben befolyásolja a kockázatot vagy a nagyobb, de ritka mutációknak, amelyek feltételezhetően nagyobb hatással vannak a kockázatra (4). A GWAS és a génexpressziós profilalkotási vizsgálatokban azonosított gének közül sok az immunrendszerhez (HSPD1, NFATC3, TNFRSF13C, CD14, CLU, DPP4, EGR1) (43), a neuronális kalciumcsatornákhöz (CACNA1C, CACNA1I, CACNB2, RIMS1, CACNA1D) (44), a glutamáterg neurotranszmisszióhoz (GRIN2A, SRR, CLCN3, and GRIA1) (45), valamint a szinaptikus plaszticitáshoz és funkcióhoz (NRG1, DISC1, KCTD13, CNTN4, PAK6) (45, 46) kapcsolódó útvonalakat érint. A szkizofrénia legújabb, eddigi legszéleskörűbb GWAS vizsgálata során újabb bizonyítékokkal támasztották alá a GRIN2A, SP4, STAG1 és FAM120A gének közreműködését a betegségben, valamint a BCL11B, RERE, FOXP1, MYT1L és SLC39A8 gének szerepét is azonosították (47).

A környezeti faktorok közül legtöbbször a várandósság és a szülés során bekövetkezett komplikációk, az idősebb szülők, a traumatikus életesemények, az alacsonyabb társadalmi osztály és az elszigeteltség, a migráció, a városi életmód, a kannabisz és az egyéb szerhasználat szerepét emelik ki (25-27, 48).

Képalkotó eljárások segítségével kimutatták, hogy a szkizofréniában szenvedő betegeknél kisebb a szürkeállomány térfogata, mint az életkoruknak megfelelő egészséges társaiknál, posztmortem vizsgálatok során pedig kevesebb dendritet és dendrit tüskét találtak (49-51). A pszichózis prodromális fázisában lévő személyek között nagyobb arányban fordul elő szürkeállomány veszteség is az idő múlásával a prefrontális és parahippocampális régiókban, mint azoknál a személyeknél, akiknél nem alakul ki pszichózis. A szürkeállomány csökkenésének mértékét összefüggésbe hozták az agyi mikroglia aktiválásában részt vevő immunológiai markerek, például a TNF- $\alpha$  emelkedett szintjével, ami arra utal, hogy a mikroglia citokinek által közvetített aktivációja is szerepet játszhat a zavarban (52).

Egyre több bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan is, hogy a gyulladásos útvonalak szerepet játszanak a főbb pszichiátriai rendellenességek, köztük a major depresszió, a szkizofréniá és a bipoláris depresszió patofiziológiájában. Ezekben a betegségekben a citokinek (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-2, TNF- $\alpha$ ) és a C-reaktív fehérje emelkedett szintjeit (53-55), valamint a gyulladásos és oxidatív stresszválaszban szerepet játszó szérumban lévő molekulák és immun-molekulák magasabb koncentrációit mutatták ki (56). A legújabb vizsgálatok eredményei szerint az immunrendszer anomáliái szerepet játszanak e betegségek patogenezisében, melyek így biomarkerekként is hasznosak lehetnek. A vizsgálatok olyan perifériás gyulladásos markerek emelkedett szintjét is kimutatták, amelyek az immunrendszer szabályozásában részt vevő génekhez kapcsolódnak (45, 57).

#### 2.1.4. Biomarkerek a szkizofréniakutatásban

A szomatikus betegségtől eltérően a pszichiátriai zavarok diagnosztizálásában nem állnak rendelkezésre jól megalapozott biológiai markerek, így azok meghatározása még mindig elsősorban a tünetek és anamnesztikus adatok klinikai interjúkkal történő értékelésével zajlik. Annak érdekében, hogy ezen módszerek objektívebb mutatókkal is alátámaszthatók legyenek, számos erőfeszítés történt.

A törekvés, hogy olyan biomarkereket találjunk, melyek segíthetnek a szkizofrénia diagnosztizálásában vagy prognosztikájában, nem újkeletű: az első tudományos publikáció a témában 1965-ben jelent meg (58), az elmúlt két évtizedben pedig exponenciálisan nőtt a téma iránti érdeklődés (59).

Általánosságban elmondható, hogy a biomarkerek három fő célt szolgálhatnak: (1) diagnosztikus (az adott betegség áll-e fenn), (2) prognosztikus (előrejelzi, hogy kinél fog megjelenni a betegség), vagy (3) teranosztikus (előrejelzi egy bizonyos kezelésre adott egyéni reakciókat) (60). Mindezek mellett új célpontokat is szolgáltathatnak a szelektívebb, biztonságosabb és hatékonyabb gyógyszerek fejlesztésére, valamint meghatározhatják a pszichiátriai betegségek stádiumát, a kockázati tényezőkkel szembeni sérülékenységet, és a szindróma progresszióját (61). Fontos megjegyezni, hogy attól, hogy egy biomarker hasznosnak bizonyul az egyik szempontból, nem feltétlenül lesz hasznos a többi vonatkozásában is (60).

A szkizofrénia biomarkereinek felderítésére számos különféle területet és módszert vizsgáltak meg az elmúlt évtizedekben, de leggyakrabban agyi képpalkotó eljárásokat vagy vér-alapú tesztek alkalmaznak az egészséges személyek és a szkizofrén betegek közötti esetleges eltérések feltérképezésére.

Képpalkotó eljárások segítségével jelentős eltéréseket találtak a betegek és a pszichiátriai zavaroktól mentes személyek agyi struktúrájában, többek között az agyi volumenben, a glükóz metabolizmusban, a nyugalmi vérátfolyásban és kognitív feladatok teljesítése során is. Az olyan képpalkotó eljárások, mint az fMRI, CT, DTI, SPECT és PET lehetővé teszik az antipszichotikus kezelés tünetekre gyakorolt hatékonyságának vizsgálatát is (62). Ezen technikákkal végzett vizsgálatok eltérő fokú diagnosztikai pontossággal - méltányostól a kiválóig (75–92%) – képesek elkülöníteni a szkizofrén vagy a klinikailag magas kockázatú egyéneket a kontrolloktól, azonban a legtöbb ilyen tanulmányt viszonylag kis elemszámú mintán végezték (63).

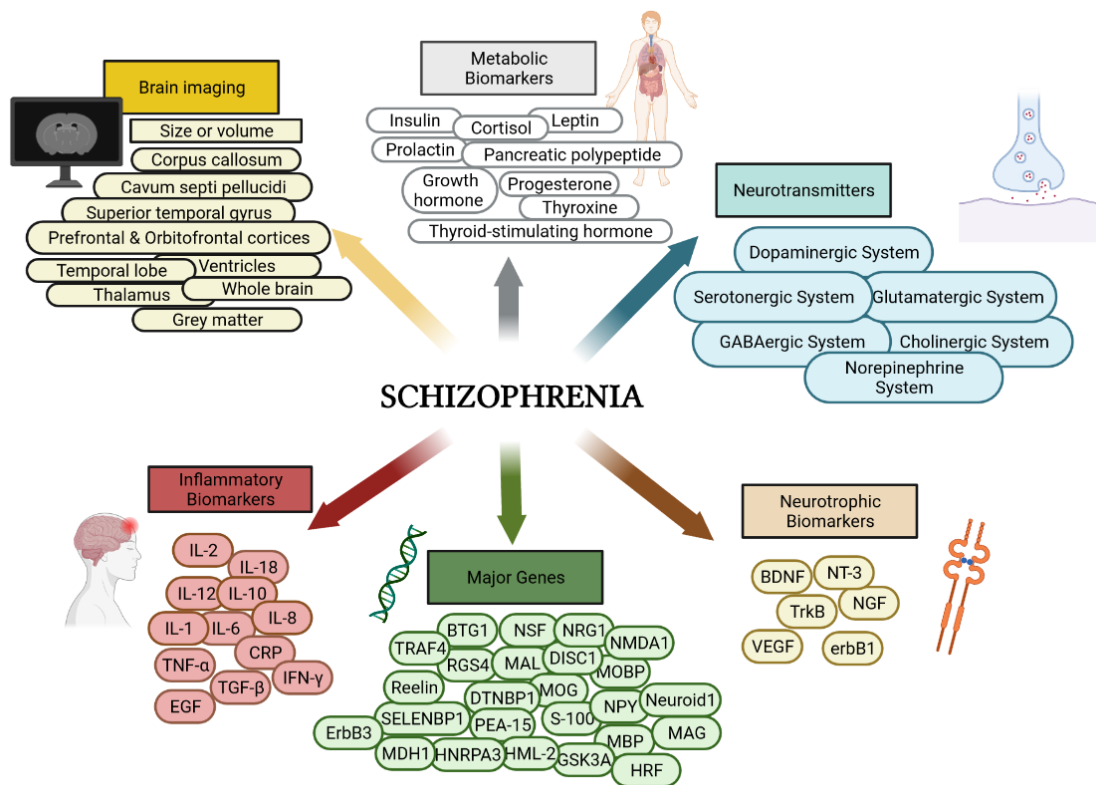
Napjainkban egyre hangsúlyosabb a központi és a perifériás szövetekben végbemenő molekuláris változások azonosítása annak érdekében, hogy felfedjék a szkizofrénia patofiziológiáját megalapozó molekuláris jegyeket (64). A vérben vizsgált markereken belül a jelenlegi megközelítések genetikai, proteomikus és immunológiai tesztekre oszthatók (65). Az utóbbi években számos tanulmány talált eltéréseket a pszichiátriai betegek immunrendszerben, és sok arra utaló adat áll rendelkezésre, hogy



bizonyos citokinek fontos szerepet játszhatnak a szkizofrénia patogenezisében, így ezek hasznos biomarkerként is szolgálhatnak. Ezek közül legtöbbször a CRP, az IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$  és a szolúbilis IL-2 receptor közreműködését emelik ki, mivel ezek szintjei szinte minden esetben megemelkednek a betegek vérében és agy-gerincvelői folyadékjában (62). A vér-alapú biomarkerek második lehetséges csoportját a neurotrofinok alkotják: azt találták, hogy az NGF és receptora (66), valamint a VEGF, és annak mRNS koncentrációja (67) szkizofrén betegek szervezetében lecsökken, a legtöbbet vizsgált faktor ebben a kategóriában azonban a BDNF, mely szintje szintén alacsonyabb e betegek vérében illetve agy-gerincvelői folyadékjában (68, 69). Más kutatók génextpressziós profilozási vizsgálatokat végeztek a szkizofrénia vér-alapú biomarkereinek azonosítására. Számos kandidáns gén szerepe merült fel a szkizofrénia tekintetében, leggyakrabban a COMT, RGS4, DTNBP1, NRG1, Reelin, SELENBP1, GAD67 és a DISC1 géneket vizsgálják (62).

Amennyiben rendelkezésre állnának megbízható biomarkerek a pszichiátriai betegégek vonatkozásában is, a vérvizsgálat nemcsak a betegek egy adott biológiai halmazba való besorolását segítené, de a klinikai diagnózis lehetőségeit is leszűkíthetné (65). A szkizofrénia biomarkereinek legnagyobb ígérete talán azonban nem is a diagnózisalkotás segítésében rejlik, sokkal inkább annak az előrejelzésében, hogy mely magas kockázatú fiatalnál fognak valóban átfordulni a korai jegyek szkizofrénia (a prodromális kritériumoknak megfelelő egyének körülbelül 70%-ában nem alakul ki szkizofrénia (63)) és/vagy hogy a beteg milyen választ fog adni a kapott antipszichotikus kezelésre (59).

A képesség, hogy azonosítsuk és megjósoljuk, hogy ki fog megbetegedni a prodroma előtt vagy közben, nagymértékben előnyös lenne a betegeknek. A szkizofrénia korai diagnosztizálása lerövidíthetné a kezeletlen pszichózis időtartamát, amely kedvezőbb kimenetellel társul, és segítségével megelőzhető lenne a felesleges kezelés, és a helytelen diagnózis következtében való stigmatizálás (60, 63). Azok a betegek, akiknek rövidebb ideig marad kezeletlen a pszichózisuk, általában jobban reagálnak a jelenleg elérhető antipszichotikus kezelésre, gyakran kevesebb tünetet produkálnak a későbbiek során, valamint a fenntartó gyógyszerelés dózisa is alacsonyabb lehet (70, 71).



2. ábra. A szkizofrénia potenciális biomarkerei (62).

### 2.1.5. A szkizofrénia állatmodelljei

A szkizofrénia komplex és heterogén tüneteit állatmodellekben leképezni hatalmas kihívást jelent a betegség összetettsége, multifaktorialitása miatt, valamint a tünetek elkülönítésének és elemzésének nehézségei miatt (72). Az olyan neuropszichiátriai zavarokban, mint a szkizofrénia, gyakoriak az olyan tünetek, amelyek kimondottan emberi sajátosságok, mint pl a paranoid téveszmék és az auditoros hallucinációk, melyek az állatmodellekből nyert eredmények interpretációját megnehezítik. A szkizofrénia pozitív tüneteit leggyakrabban a megnövekedett lokomotoros tevékenységen keresztül tudjuk modellezni, míg a negatív tüneteket a szociális interakcióban beálló változások jelzik (73).

A zavar neurobiológiai és molekuláris hátterének feltárására jelenleg használt állatmodellek többsége fejlődési, farmakológiai vagy genetikai manipulációs (73).

Az idegi fejlődést célzó modellek a környezet maipulációján és/vagy szeradagoláson alapulnak, a perinatális és/vagy a korai posztnatális időszakban. Gyakori perinatális fejlődési stratégia az anyai immun-aktiváció, mely során a vemhes rágcsálókat

a vírus fertőzések modellezésére használt polinozin-policitidilsavval (poli I:C) kezelik és ennek következményeit vizsgálják az utódokon (74, 75). A magzati fejlődés egészséges lefolyása a konstitutívan expresszáldó citokinek specifikus egyensúlyát kívánja meg az anyai és magzati környezet között, miközben a méhlepény az anya-magzat-immun kölcsönhatás strukturális határfelületként szolgál (74). Az emlősök, így az emberek és a rágcsálók esetében is fennálló hemochorialis placentáció során a placenta lehetővé teszi az anyai és a magzati kompartment közötti közvetlen érintkezést (76), a magzati syntiotrophoblast sejtek pedig az anyai immunválasz mediátorainak vannak kitéve (77). Míg fiziológias körülmények között ez a folyamat szorosan szabályozott, súlyos anyai immunterhelés esetében az anyai eredetű citokinek és kemokinek túlzott mennyiségben hatolhatnak be a magzati kompartmentbe. Mivel a magzati immunrendszer nincs arra felkészülve, hogy adekvátan reagáljon e súlyos gyulladáshatásokra, a fejlődő agy citokin egyensúlya felborul (78). Ez a citokin kiegyensúlyozatlanság veszélyeztetheti a fejlődő agy molekuláris, szerkezeti és funkcionális integritását, ami hosszú távú következményekkel járhat, hozzájárulva a neuropszichiátriai zavarok kialakulásához az élet későbbi szakaszában (79).

Minden anyai immun-aktivációs modellben - ahogyan az várható egy, az immunrendszert érő inzultust követően - megemelkedik a keringő citokinek szintje az anyaállatokban. Az utódok viselkedési rendellenességeinek közvetítésében két anyai citokin játszik kritikus szerepet: az IL-6 és az IL-17a, de ezeken túl, a periférián megnövekszik a TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-4 és IFN- $\beta$  koncentrációja is (80). Az anya poli (I:C)-kezelése után az utódok szérumában szignifikáns emelkedést mutattak ki az IL-2, IL-5 és IL-6 szintjében (81). Az utódok frontális és cinguláris kéregében szintén változásokat találtak a citokinek koncentrációjában: e területeken születéskor megnőtt a gyulladáshatásos citokinek mennyisége, mely a kritikus idegfejlődési folyamatok (szinaptogenezis és idegi plaszticitás) csúcspontján csökkent, majd a felnőtt utódokban visszatért a megnövekedett szinthez (82).

A korai posztnatális időszakban pedig az elválasztás utáni szociális izoláció modellje alkalmazható szkizofrénia modellként, mely megváltoztatja az agyi fejlődést és felnőttkorban viselkedéshatásos deficitekhez vezet. E kihívás spontán lokomotoros hiperaktivitást, az újdonságra adott fokozott válaszreakciót, kognitív károsodást, valamint fokozott szorongásos állapotot és agressziót vált ki. Ezen magatartásbeli változások közül

több is a szkizofréria néhány alapvető tüneteire hasonlít. Több tanulmány is kimutatta, hogy az izoláció által kiváltott hiperaktivitást csökkenti többek között két D3 receptor, és egy D2 receptor antagonistá, valamint a haloperidol, az olanzapin, a risperidon is. Az elkülönítve nevelkedett patkányok agyában számos olyan neurobiológiai változást azonosítottak, melyek szintén hasonlítanak a szkizofrén betegeknek tapasztaltakhoz: a prefrontális kéreg térfogata és a dendrit túske sűrúsége csökken ezen állatoknál, valamint citoskeletális elváltozásokat is azonosítottak. Számos, a glutamáterg jelátvitelben, az apoptózisban, és a sejtdifferenciálódásban részt vevő gén, illetve a c-Fos, az Arc, az NGF1-B, az Erg4 és az Erg2 gének is alul-reguláltak ezen állatoknál (83).

A genetika szkizofréria-hoz való hozzájárulása számos állatmodell alapját képezi. Sok gént társítottak már a betegség kialakulásának nagyobb kockázatával, mely kandidáns gének többségének olyan fehérjékhez van közüük amelyek az idegi plaszticitásban, a glutamáterg vagy domaminerg funkcionálásban és a szinaptogenezisben van szerepük. A leginkább megalapozott modellek a következő gének mutációján alapulnak: disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC-1), Neuregulin1 (NRG1) és receptora az ErbB4, dysbindin vagy a reelin deléciójával létrehozott egértörzsek (73).

A DISC-1 transzgenikus egerek (a gén /részleges/ funkcióvesztéses mutációjá) számos patológiás és magatartási eltérése hasonlít a szkizofrén betegek tüneteire. Ezen állatok oldalkamrái megnagyobbodottak, a kéregvastagság és az agytérfogat pedig csökkent (84). Ezenkívül, egyes DISC-1 mutációk egy sor, a szkizofréria-hoz köthető fenotípust eredményeznek, mint a csökkent hippocampális dendrit komplexitás, szerkezet és sűrúség, depresszió-szerű jegyek, zavarok a térbeli munkamemóriában és a csökkent szociabilitás (85). Egy másik kulcsfontosságú gén, a dysbindin expressziójának csökkenése befolyásolja az NMDA receptor működését és károsítja a munkamemóriát. E gén és fehérje expressziója szkizofrén betegek hippocampusában és prefrontális kérgében lecsökken. A dysbindin mutáns egerek olyan, a szkizofréria-szerű fenotípusnak megfelelő viselkedési formákat mutatnak, mint hiperaktivitás, tanulási és memóriazavarok, valamint fokozott impulzív és kényszeres viselkedés. Ezen túlmenően, a mutánsoknál zavart dopamin/D2 jelátvitelt és megváltozott neuronális ingerlékenységet is kimutattak (73).

A megfigyelés, miszerint a fenciklidin (PCP), ketamin és más NMDA receptor antagonisták szkizofréria-szerű tüneteket váltanak ki egészséges embereknél,

remisszióban lévő szkizofrén betegeknél pedig súlyosbítják a tüneteket, valamint hogy a nem kompetitív NMDA antagonisták rágcsálóknál is szkizofrénia-szerű zavarokat okoznak a szociális magatartásban és a kognícióban (86), teret nyitott a farmakológiai modellek számára. Ezekben a leggyakrabban használt szerek általában dopamin agonisták, mint az amfetamin és az apomorfin, valamint a fent említett nem-kompetitív NMDA receptor antagonisták (PCP, ketamin, és MK-801) (73).

Rágcsálóknál a PCP alapvetően egy sztereotíp magatartásmintázattal és lokomotoros hiperaktivitással jellemezhető tünetcsoportot vált ki, mely a megnövekedett striatális dopamin felszabaduláshoz köthető (86). Továbbá, dózistól függő mértékben csökkenti a szociális és az exploratív viselkedést, valamint sztereotipizált viselkedést indukál; magasabb dózisoknál pedig ataxiát és szédációt okoz. A sztereotíp magatartás a bejárt útvonalban, körkörös fejmozgásokban, és egyéb szokatlan mozdulatokban nyilvánul meg (fej rángatása, repetitív ingatása). Szociális interakciónak az egymás irányába történő szimatolás tekinthető, amikor az állatok orra összeér, vagy nagyon közel van egymáshoz (87-89).

Az amfetamintól eltérően a PCP olyan változásokat idéz elő az állatok magatartásában, amelyek nemcsak a szkizofrén betegeknél tapasztalt pozitív tünetekre, de a negatívakra is emlékeztetnek (83). A krónikus PCP-kezelés (3-21 nap) patkányoknál (90) és egereknél (91) egyaránt csökkenti a szociális interakciók mennyiségét (a negatív, humán „társadalmi visszahúzóds” tünet megfelelője), amit a patkányok esetében az akut haloperidol és klorzapin injekció is képes visszafordítani, míg egereknél erre csak a klorzapin-kezelés volt képes. Viszonylag kevés tanulmány foglalkozott az ismételt vagy krónikus antipszichotikum kezelés kognitív károsodásra gyakorolt hatásaival a PCP modellekben. A szubkrónikus PCP kezelés után megkezdett, ismételt risperidon injekciók visszafordították a fordított tanulásban bekövetkezett károsodást (92), egereknél pedig az ismételt quetiapin, és aripiprazol kezelés egyaránt helyreállította a teljesítményt az új tárgy felismerési feladatban (93, 94). A krónikus PCP kezelés számos olyan neurokémiai változást is indukál, amelyek összhangban vannak a szkizofréniaiban megfigyelt eltérésekkel. Patkányban krónikus PCP kezelés hatására csökken a dopamin-szint a prefrontális kéregben, ami összhangban van a szkizofrén betegek prefrontális kérgi dopaminszintjének csökkenésével. Szubkrónikus PCP-kezelést követően a frontális kéreg neuronjain kevesebb tüskeszínapszist, valamint a kérgi és hippocampális parvalbumin-

immunreaktív neuronok számának csökkenését figyelték meg, mely jelenségek a szkizofréniában is észlelt állapotokat tükrözik (83). Sőt, ezeket az idegrendszeri változásokat nemcsak rágcsálóknál, de főemlősöknél is megfigyelték (95), és 7 hónap alatt a PCP jelentős mértékben csökkentette a főemlősök szociális interakciókkal töltött idejének hosszát és gyakoriságát is, ami ugyancsak a szkizofrén betegeknel látható negatív tüneteket tükrözi (96).

## 2.2. Purinerg jelátvitel a központi idegrendszerben

### 2.2.1. Az adenzin-5'-trifoszfát (ATP), mint idegrendszeri jelátvivő molekula

A purinok és a purinerg neurotransmisszió és neuromoduláció idővel egyre nagyobb terápiás érdeklődést váltott ki a pszichiátria területén. Az 1970-es évek óta ismert, hogy az adenzin-trifoszfát (ATP) és annak nem foszforilált származéka, az adenzin, nem csak energiahordozó molekulaként és a DNS építőelemeként fordul elő a szervezetben, hanem ingerületátvivő, neuromodulátor, valamint trofikus szerepük is van (97, 98). Ezen molekulák szabályozzák a mikroglia és asztrocita funkciókat, a neuron-glia sejt kommunikációt, és részt vesznek az idegrendszer fejlődésének hosszú távú mechanizmusában is, mint például a sejtproliferáció és –differenciálódás (97).

A központi idegrendszerben az ATP és származékai más neurotranszmitterekkel együtt szinaptikus vezikulákban raktározódnak (99), az extracelluláris térbe pedig vezikuláris- és/vagy nem-vezikuláris mechanizmusok révén szabadulnak fel (100) neuronokból és gliasejtekből (101). Az egyéb neurotranszmitterekkel való együttes felszabadulás gyakori a perifériás –és a központi idegrendszerben egyaránt, utóbbiban az ATP rendszerint GABA-val vagy glutamáttal együtt szabadul fel (99). Az adenzin felszabadulása ezzel szemben egy egyensúlyi nukleozidkarrieren (ENT) keresztül történik, közvetlenül az extracelluláris térbe (102).

Az olyan központi idegrendszeri inzultusok, mint például traumák, ischaemiás stroke, epileptogén események vagy celluláris stressz nagymértékű intracelluláris ATP felszabadulást idéznek elő, melyek az agy patológiájában egyfajta veszélyjelzéssé teszik az ATP-t (103, 104). A szövetközi térbe felszabaduló ATP-t ektonukleotidáz enzimrendszer szabályozza, mely megakadályozza az agonista hosszantartó expozícióját és a receptorok deszenzitizációját. Az ATP hidrolízise során adenzin-difoszfát (ADP),

adenozin-monofoszfát (AMP) és adenzin (ADO) keletkezik, amelyek szintén részt vesznek a jelátviteli folyamatokban (105, 106).

Az extracelluláris térbe való kijutást követően az ATP és fent említett bomlástermékei a purinerg P1 és P2 receptorokon fejtik ki hatásukat (107).

## 2.2.2. Purinerg receptorok altípusai és a purinerg jelátvitel

Az elsősorban Geoffrey Burnstock által vezetett, purinerg idegekre irányuló vizsgálatok a purin receptorok egy specifikus családjának felfedezését eredményezték. Ezen purinerg receptorok két, egymástól biokémiai és farmakológiai tulajdonságaik szerint alapvetően különböző osztályba sorolhatók: megkülönböztetünk P1 és P2 receptorokat (99, 108).

A P1 receptorok metabotrópok, érzékenyek az adenzinra, és A1, A2A, A2B valamint A3 receptorokra oszthatók. Ezek közül az A1 és A3 receptorok a Gi/o fehérjecsaládhoz kötődnek, amelyek a cAMP termelés gátlásáért felelősek, míg az A2A és A2B receptorok stimulálják cAMP termelődését a Gs fehérje aktiválásán keresztül (109). A P1 receptorokat mérsékelt dózisban antagonizálják a metilxantinok és származékaik, például a koffein (110).

A P2 receptorokat nukleozid-di- és trifoszfátok (ATP, ADP, uridin-trifoszfát (UTP), uridin-difoszfát (UDP)) aktiválják, s két alcsoportba sorolhatók: P2X és P2Y receptorok (109, 111). A P2X receptorok ATP-érzékeny ioncsatornák, amelyek áteresztők a Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> és Ca<sup>2+</sup> kationok számára (111, 112). A különböző sejttípusok által expresszált receptorok hét alegysége (P2X1–7) homomer vagy heteromer szerkezetet alkothat (113). P2Y receptorok purinok és pirimidinek (ATP, ADP, UTP, UDP, UDP-glükóz) által aktivált metabotróp G-fehérje kapcsolt receptorok, melyek P2Y<sub>1, 2, 4, 6, 11, 12, 13</sub> és 14 altípusokra oszlanak (99, 108).

A purinerg jelátvitel fontos szerepet játszik az idegi fejlődésében és az olyan patofiziológiai folyamatokban, mint a sejtproliferáció, a differenciálódás, a neuron-glia kommunikáció és a gyulladás (114, 115). Kutatócsoportunk munkájának egyik fő fókusza a P2X7 receptor, mely szerepét már több pszichiátriai és neurodegeneratív betegség hátterében azonosították, így potenciális farmakoterápiás célpontot jelent.

### 2.2.3. A P2X7 receptor

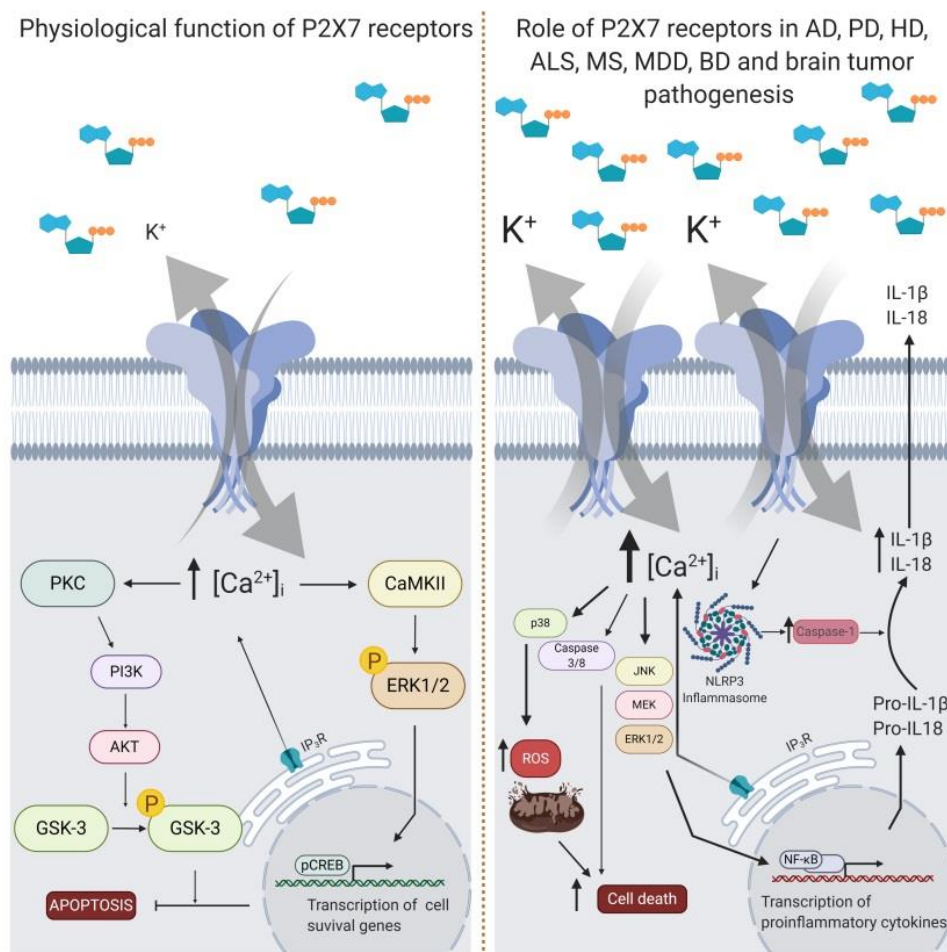
A purinerg receptorok egyik leggyakrabban vizsgált tagja a P2X7 receptor, mely egy, az ionotróp P2X receptorok családjába tartozó nem-szelektív kation csatorna (104). A humán P2RX7 gén egy olyan kromoszómapozícióban található, amelyet gyulladáson és a pszichiátriai rendellenességekkel egyaránt összefüggésbe hoztak (116-118), így nem meglepő, hogy maga a receptor is számos különféle betegségben érintett. Egyrészt olyan gyulladáson, szomatikus betegségekben, mint a reumás ízületi gyulladás, a gyulladáson bélbetegség vagy a krónikus fájdalom; másrészt neurodegeneratív betegségekben, mint a sclerosis multiplex, az Alzheimer-kór és a Parkinson-kór; valamint pszichiátriai zavarokban, köztük elsősorban a hangulatzavarokban, szkizofréniában és szorongásban (72, 119).

A receptort több sejtípus is expresszálja, beleértve a vérképző sejteket (limfociták, monociták-makrofágok és mikroglia) és az idegrendszer sejtjeit (oligodendrociták, Schwann-sejtek, neuronok, asztrociták), bár utóbbi kettő érintettsége még a mai napig vitatott (72, 104). A P2X7R aktivitást az extracelluláris ATP magas koncentrációja váltja ki, amely a  $\text{Na}^+$  és  $\text{Ca}^{2+}$  gyors beáramlását, valamint a  $\text{K}^+$  és más kationok kiáramlását eredményezi (120). Ismételt vagy hosszan tartó aktiválás esetén a receptor olyan nem-szelektív pórusokat nyithat meg, melyek lehetővé teszik a nagy molekulatömegű szerves kationok áthatolását, akár 600-800 Da-ig (121). A receptor aktivációja számtalan folyamatra van közvetlen vagy közvetett hatással: tónusosan gátolja a BDNF termelődését a központi idegrendszerben (122), szabályozza a sejtproliferációt és a sejthalált, a mikrorészecskék és exoszómák felszabadulását, a többmagvú sejtek keletkezését, valamint a reaktív oxigén- és nitrogénszármazékok képződését (123).

Az idegrendszeren kívül a P2X7R legkiemelkedőbb szerepe a gyulladásra adott citokin-válasz szabályozásában van (104). Egészséges szövetekben az extracelluláris ATP koncentrációja alacsony, a nanomoláris tartományban mozog (124). Patológias körülmények között azonban, sejtkárosodás, stressz vagy trauma esetén az extracelluláris ATP koncentrációja jelentősen megnő, mely patogén asszociált vagy veszélyhez asszociált molekuláris mintázatként (PAMP vagy DAMP) működik, és aktiválja a P2X7 receptort (104, 124). A DAMP jelzés aktiválja az NF- $\kappa$ B transzkripciós faktort a sejtmagban, ami ennek következtében elősegíti a gyulladáson citokinek, az IL-1 $\beta$  és az



IL-18, valamint az NLRP3 fehérje upregulációját (125). Mindezek után az NLRP3 receptorok oligomerizálódnak, vagyis kialakul egy intracelluláris multiprotein komplex, az inflammaszóma. Az inflammaszómák a prekursorból érett citokint hasítanak, ezáltal a veleszületett és szerzett immunitás különböző aspektusait szabályozzák, és az immunválaszt gyulladásos válasszá konvertálják (126, 127). Az NLRP3 inflammaszóma kiváltja a kaspáz-1 aktiválódását, ami az IL-1 $\beta$  és az IL-18 érését okozza, és ennek következtében fokozza a gyulladásos citokinek felszabadulását (125, 128, 129). Ezek mellett, a P2X7 receptor a TNF- $\alpha$ , IL-6, CCL2, CCL3 és CXCL2 felszabadulását is serkenti (130, 131).



3. ábra. A P2X7 receptor aktivitása által kiváltott intracelluláris jelátviteli útvonalak (72). A P2X7R homotrimer fehérjeként épül fel, és az ATP-kötés hatására a receptor alegységek megváltoztatják konformációs állapotukat, így pórusokat nyitnak a kationok, elsősorban a Ca<sup>2+</sup> belépéséhez. Fiziológiai körülmények között (bal oldali panel) az intracelluláris Ca<sup>2+</sup>-koncentráció ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) növekedése egyes kinázok aktiválódásához vezet, mint például a protein kináz C (PKC) és a kalcium-kalmodulin kináz II (CaMKII), amely foszforilálja és aktiválja a foszfoinozítid 3-kinázt (PI3K), az extracelluláris szignál által szabályozott kináz 1/2 (ERK1/2)-t, a protein kináz B-t (AKT) és glikogén szintáz kináz 3 (GSK3)-at. Ez a

jelátvitel az apoptózis gátlását vagy a sejt-túléléssel kapcsolatos gének transzkripciójának növekedését eredményezi. Patológias állapotokban (jobb oldali panel), mint például Alzheimer-kórban (AD), sclerosis multiplexben (MS), major depresszióban (MDD) vagy Parkinson-kórban (PD) a P2X7R megnövekedett arányban expresszálódik. A P2X7R aktivációja AD állatmodellben az IL-1 $\beta$  és a ROS fokozott felszabadulását, valamint a GSK3 fokozott gátlását eredményezi. Az IL-1 $\beta$  felszabadulása az NLRP3 inflammaszóma kialakulásától, valamint a nukleáris faktor kappa-light-chain-enhancer aktivált B-sejtek (NF- $\kappa$ B) aktivációjától függ. Amiotrófiás laterálsklerózisban (ALS) a P2X7R aktiváció a ROS és az ERK1/2 jelátvitel túltermelését is indukálja. A P2X7R antagonistákkal történő kezelés kedvező hatást mutat az Alzheimer-kór, Parkinson-kór, sclerosis multiplex, major depresszió és a bipoláris zavar olyan specifikus jellemzőire nézve, mint a viselkedés tünetek és a neuroinflammáció.

Az ATP felszabadulásának egyik lehetséges útja a haldokló sejtekből származik. Az idegsejtek degenerációjával járó betegségek esetében, mint például a neurodegeneratív betegségek, a pszichiátriai rendellenességek és az agydaganatok, magas lokális extracelluláris ATP-koncentrációt mutathatnak ki, mely stimulálhatja a patofiziológiás P2X7R aktivitást. Mindezekon túlmenően, az Alzheimer- és a Parkinson-kór, a multiplex sclerosis, a depresszió és az agydaganatok esetében egyes tanulmányok fokozott P2X7 receptor expressziót mutattak ki (72).

A P2X7 receptorok több nem-szelektív és szelektív antagonistával is gátolhatók (132). A Janssen Pharmaceuticals két, a vér-agy gát átlépésére képes klinikai jelöltet fejlesztett, a JNJ-54175446 és a JNJ-55308942 nevet viselő gyógyszerjelölt molekulákat, melyek jelenleg is fejlesztés alatt állnak, céljuk pedig a pszichiátriai rendellenességek hatékonyabb kezelésére (119). Egy, a közelmúltban végzett tanulmány bebizonyította, hogy az utóbbi szelektív P2X7 receptor antagonistá gátolta a különböző rágszálómodellekben az LPS, BCG vagy krónikus stressz által kiváltott idegrendszeri gyulladás és viselkedési tünetek kialakulását (133).

### 2.3. A P2X7 receptor szerepe a szkizofréniában

A P2X7 receptor és a szkizofréniá patofiziológiájának kapcsolatára vonatkozóan egyelőre viszonylag kevés klinikai adat áll rendelkezésre.

Ami a genetikai kutatásokat illeti, egy dániai, szkizofrén betegekkel végzett vizsgálat a P2RX7 kilenc SNP-jét vizsgálta, ám semmilyen kapcsolatot nem sikerült megállapítaniuk a betegség és a receptor e polimorfizmusai között (134). Egy 2020-as vizsgálatban Boks és munkatársai kannabisz-fogyasztók körében tanulmányozták a

pszichózis kialakulására való magasabb kockázat háttérében meghúzódó biológiai mechanizmusokat. Sikeresen azonosítottak egy egy pontos nukleotid polimorfizmust (rs7958311) a P2RX7 génben, mely összefügg a pszichotikus élmények magasabb szintjének kockázatával rendszeres kannabisz használók és azok esetében, akik életük során gyakran, nagy mennyiségben fogyasztottak kannabiszt (135). Eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a P2RX7 szerepet játszhat a pszichotikus tünetek kialakulására való vulnerabilitásban, kannabisz használat mellett. A szkizofrénia legújabb és egyben legnagyobb GWAS vizsgálatában az elemzett kandidáns gének között szerepelt a P2RX7 gén is, melyben elsőként azonosítottak egy olyan polimorfizmust (rs2686386), mely összefügg a betegséggel (47).

Kutatócsoportunk a közelmúltban állatkísérletes vizsgálatok segítségével rávilágított a P2X7R szkizofrénia patomechanizmusában betöltött jelentős szerepére. A szkizofrénia akut, PCP-indukálta egérmodelljében a receptor szelektív antagonistájával (JNJ-47965567) végzett farmakológiai gátlás és a receptor genetikai deléciója egyaránt enyhített néhány szkizofrénia-szerű magatartásbeli változást. Ezen túlmenően, a PCP-kezelés a P2X7R aktiválását követő glutamát felszabadulást is fokozta, valamint a prefrontális kéregben előidézte a GABA receptor alegységek és a neuregulin 1 génexpressziójának megváltozását (136). Egy további munkában ugyancsak a szkizofrénia PCP-indukálta modelljében a PCP által kiváltott c-fos aktivációt vizsgálták a viselkedésbeli változásokkal párhuzamosan, amely a neuronális aktiváció egyik ismert markere. A génkiütött (P2rx7  $-/-$ ) egerek esetében PCP-kezelés hatására csökkent neuronális aktivációt mértek a mediális prefrontális kéreg prelimbikus és infralimbikus régióiban, vagyis e területeken a P2rx7 gén hiánya esetén kevesebb erősen aktivált neuron volt megfigyelhető. Ugyanezen területeken változást találtak a mikroglia morfológiájában is, a mikroglia neuronális sejtestek feletti érintkezési helyeit illetően, mely felveti annak lehetőségét, hogy a P2X7 receptor a mikroglia-neuron interakciót is szabályozza, és ezáltal befolyásolja az állatok viselkedését (137).

Ezek mellett, Hempel és munkatársai kimutatták, hogy két triciklusos antipszichotikum, a prochlorperazin és a trifluoperazin allosztérikusan és negatívan modulálják a humán P2X7R aktivitását (138). Ezek alapján feltételezhető, hogy a P2X7 receptor működésének antipszichotikumok által történő gátlása akár hozzá is járulhat a terápiás hatékonysághoz (108).

Összességében tehát látható, hogy habár még csak részben sikerült feltárni a P2X7R és a szkizofrénia kapcsolatát, de a purinerg rendszer mindenképpen ígéretes kutatási területet jelent a pszichiátriai betegségek molekuláris alapjainak jövőbeli és mélyebb megismeréséhez, mely végső soron új terápiák kidolgozását teheti lehetővé.

### 3. CÉLKITŰZÉSEK

Szakirodalmi adatok és csoportunk eredményei egyaránt rávilágítanak arra, hogy a P2X7 receptor számos neurológiai és pszichiátriai kórkép patomechanizmusában jelentős szerepet tölt be. Azonban míg a hangulatzavarok, a szorongás és az epilepszia molekuláris háttérben betöltött funkciójának feltárására számos kísérlet irányult, a szkizofréniában való közreműködését egészen napjainkig csak néhány állatkísérletben vizsgálták. Az orvostudomány számos területén ma már rendelkezésre állnak olyan biomarkerek, amelyek segítségével előre jelezhető, így megelőzhető, illetve a későbbiek során idejekorán és pontosabban diagnosztizálható, és így sikeresebben kezelhető egy adott, pl. onkológiai betegség. A szkizofrénia esetében azonban sajnos még nem állnak rendelkezésre olyan molekuláris markerek, melyek a fentieket lehetővé tennék, így javítva a betegek és családjaik életminőségét. Éppen ezért intenzív kutatások folynak nemcsak az új gyógyszercélpontok felderítésére, de a szkizofrénia egyszerűen, a perifériáról hozzáférhető biomarkereinek azonosítására is.

Vizsgálatom során a szkizofrénia potenciális, a purinerg jelátvitelhez kapcsolható biomarkereinek azonosítását tűztük ki célul.

Dolgozatomban egy humán, szkizofrén betegpopulációval és egészséges kontroll-személyekkel végzett vizsgálatot, valamint egy olyan állatkísérletet mutatok be, mely a szkizofrénia akut relapszusát volt hivatott modellezni.

#### **I. A P2X7 receptor szerepének vizsgálata a szkizofrénia patomechanizmusában, potenciális purinerg biomarkereken (ATP, ADP, és adenzin) keresztül.**

Mivel az ATP és bomlástermékeinek meghatározó funkciója jól körvonalazott a P2X7 receptor aktivációjában, azonban ezek mérésére, illetve a szolúbilis P2X7R kvantifikációjára korábban még sosem történt kísérlet a szkizofrénia vonatkozásában, fontosnak tartottuk e paraméterek megvizsgálását.

Az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

- Van-e különbség a purinok szintje között a szkizofrén beteg és az egészséges kontroll személyek vér szérumában?
- Mutat-e valamilyen összefüggést a purinok szintje a pozitív, negatív és általános tünetek intenzitásával?

- Van-e eltérés a szolúbilis P2X7R koncentrációjában a betegek és a kontrollok között?
- Egereken végzett, PCP-indukálta akut szkizofrénia modell során a humán adatokkal konzisztens eredmények születnek-e?

## **II. A gyulladási markerek szerepének vizsgálata szkizofréniaiban.**

Számos tanulmány foglalkozott már korábban is az olyan gyulladási citokinek, mint az IL-1  $\beta$ , IL-6 és a TNF- $\alpha$ , valamint a CRP megemelkedett koncentrációjával szkizofréniaiban, valamint ezek tünetintenzitással mutatott összefüggéseivel, azonban az eredmények mind a mai napig inkonzisztensek arra vonatkozóan, hogy egyértelműen létezik-e, illetve ha igen, akkor milyen jellegű kapcsolat van ezek között. Ezért tartottuk fontosnak, hogy megvizsgáljuk 6, a korábbi vizsgálatok során szinte minden esetben emelkedettnek bizonyuló gyulladási citokin, és a CRP koncentrációját és összevessük azokat a tünetek súlyosságával.

A következő kérdésekre kerestük a választ:

- Eltér-e a citokinek és a CRP szintje a szkizofrén betegek és az egészséges kontroll személyek vér szérumában?
- Mutat-e valamilyen összefüggést e gyulladási markerek szintje a pozitív, negatív és általános tünetek intenzitásával?
- A PCP-indukálta szkizofrénia állatmodelljében sikerül-e reprodukálni a humán mintákban talált eltéréseket, mintázatokat?

## 4. MÓDSZEREK

### 4.1. Humán vizsgálat

#### 4.1.1. Vizsgálati személyek

Ötvenhárom szkizofrénia diagnózissal rendelkező beteg és negyvenhét egészséges, pszichiátriai előzménnyel nem rendelkező önkéntes vett részt a vizsgálatban. A betegek bevonása négy budapesti kórházban történt (Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika; Semmelweis Egyetem Szent Rókus Klinikai Tömb, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika; Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház és Rendelőintézet, Pszichiátriai és Pszichiátriai Rehabilitációs Osztály; Szent János Kórház, Pszichiátriai és Pszichiátriai Rehabilitációs Osztály), míg a nem és életkor szerint illesztett kontroll csoportba kényelmi mintavételi eljárás útján kerültek a résztvevők. E nem véletlen (kvótás) mintavételi eljárás során az egészséges kontroll csoportot a populáció olyan, könnyen elérhető tagjai közül toboroztuk, mint munkatársak, ismerősök, illetve ezek ismerősei. A vizsgálati személyek bevonására és vizsgálatára 2018 októbere és 2020 októbere között került sor. Az előszűrés során a demográfiai adatok és a betegségre vonatkozó előzmények kerültek megvizsgálásra.

Az alkalmas betegek olyan 18 és 65 év közötti (átlag életkor =  $39.75 \pm 13.01$  év), BNO-10 szerinti szkizofrénia diagnózissal rendelkező személyek voltak, akik akut pszichotikus epizód miatt kerültek kórházba és bekerülésük után maximum 3 nappal bevonásra kerültek. Az akut pszichotikus állapotot a 70 vagy annál magasabb PANSS összpontszám alapján definiáltuk. Ezen határérték megállapításakor Leucht és mtsai. (2005) munkáját vettük alapul, melyben a betegek PANSS pontszámait a Klinikai Globális Összbenyomás (CGI) skála értékeivel vetették össze. Azok a személyek, akik a CGI szerint „enyhén betegnek” minősültek, kb. 58-as PANSS összpontszámuk felelt meg, a „mérsékelten betegek” 75-ös PANSS pontszámuknak, a „markánsan betegek” 98-nak, a „súlyosan betegek” pedig 116-nak (139). Ezen adatok alapján határoztuk meg 70-es alsó határt, kissé csökkentve a zavar mérsékelt fokához tartozó limitet. Azon betegek, akik anamnézisében pszichoaktív szer abúzus és/vagy dependencia szerepelt a vizsgálatot megelőző 2 éven belül, vagy a kezelőorvos által súlyosnak minősített szomatikus betegség, illetve bármilyen fokú mentális retardáció diagnózisa esetén kizárásra kerültek a vizsgálatból. A kontroll csoport esetében kizárási kritérium volt bármilyen, bármikori

BNO-10 szerinti pszichiátriai diagnózis, valamint a pszichoaktív szer abúzus és/vagy dependencia az elmúlt 2 év során.

Minden beteg antipszichotikus kezelés alatt állt a vizsgálat idején. A vizsgálati személyek közül negyvenen második generációs antipszichotikumokat kaptak, egy személy kapott kizárólag első generációs szert, tizenegy beteget pedig mindkét típusú antipszichotikummal kezeltek. Emellett benzodiazepinek (n=37), antidepresszánsok (n=1), antiepileptikumok (n=5), lítium (n=2) és más, szomatikus betegségek kezelésére használt szerek (n=25) is szerepeltek a betegek gyógyszerelésében. A betegség hossza az első dokumentált hospitalizáció és a vizsgálat időpontja között eltelt évek számaként került meghatározásra.

Mintánk szignifikánsan több férfit tartalmazott mind a beteg, mind a kontroll csoportban (64.2% a vizsgálati és 57.4% a kontroll csoportban). A csoportok szignifikánsan különböztek a résztvevők iskolázottságában (SCH iskolázottság átlagos időtartama =12 év; CTRL =17.4 év;  $p < 0.0001$ ) és életkorában is (SCH átlagéletkor =39.7, CTRL átlagéletkor =35;  $p=0.0348$ ). A résztvevők demográfiai és klinikai adatai, a CRP szinteket is beleértve, az orvosi dokumentációkból származnak, és a 1-2. Táblázatban található.

A vizsgálat lebonyolítása a Helsink Deklarációban foglaltak betartása mellett, az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának engedélyével (Engedélyszám: 947-5/2018/EÜIG) zajlott. A vizsgálat megkezdése előtt a folyamatokat minden esetben részletesen elmagyaráztam, a beteg esetleges kérdéseit megbeszéltük, és megtörtént az írásos beleegyező nyilatkozat aláírása is.



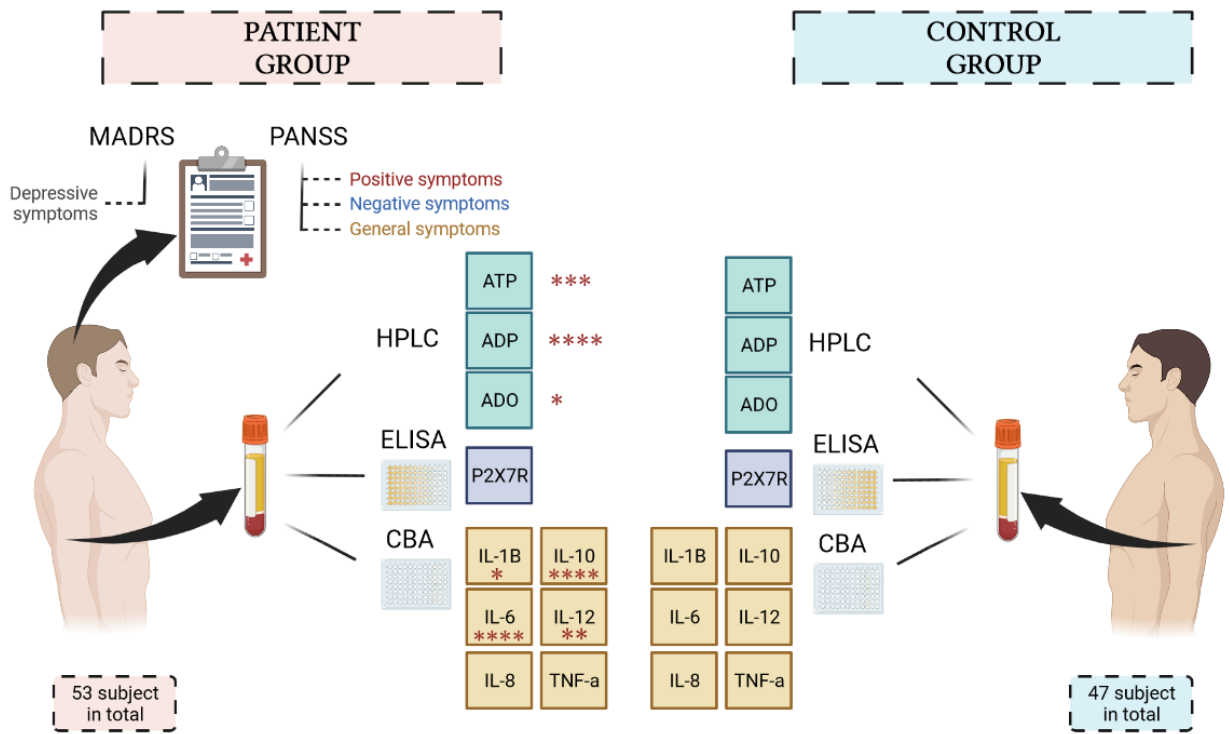
3. Táblázat. A vizsgálati minta leíró statisztikája (140).					
	BETEG CSOPORT		KONTROLL CSOPORT		P-érték
	n	%	n	%	Khi-négyzet
Nem					
<i>Férfi</i>	34	64.2	27	57.4	0.4927
<i>Nő</i>	19	35.8	20	42.6	0.4927
					<b>Mann-Whitney U-teszt</b>
Átlag életkor ( $\pm$ SD)	39.7 $\pm$ 13.01		35 $\pm$ 11.01		0.0348
Iskolázottság átlagos időtartama (években ( $\pm$ SD))	12 $\pm$ 2.7		17.4 $\pm$ 2.6		<0.0001
Párkapcsolati állapot (%)					<b>Khi-négyzet</b>
<i>Egyedülálló</i>	71.7		34		0.0002
<i>Házas</i>	13.2		31.9		0.0242
<i>Élettársi kapcsolat/Tartós kapcsolat</i>	9.4		25.5		0.0324
<i>Elvált</i>	5.7		8.5		0.5772
Pszichiátriai Anamnézis (%)					
<i>Sch. a szűk családban</i>	15.1		2.1		0.0237
<i>Sch. távolabbi rokonok között</i>	1.9		0		0.3439
<i>Egyéb, az egész családban</i>	30.2		2.1		0.0002
<i>Negatív</i>	52.8		95.7		<0.0001
Betegség fennállásának átlaga (években ( $\pm$ SD))	13.6 $\pm$ 10.9		-		-
Alkoholfogyasztás (%)					
<i>Soha</i>	43.4		19.1		0.0095
<i>Ritkán</i>	28.3		21.3		0.4181
<i>Alkalmanként</i>	17		46.8		0.0013
<i>Rendszeresen</i>	11.3		12.8		0.8243
Drogfogyasztás (%)					
<i>Sosem próbálta</i>	81.1		91.5		0.1363
<i>Ritkán</i>	1.9		4.3		0.4883
<i>Alkalmanként</i>	1.9		2.1		0.9316
<i>Rendszeresen</i>	0		0		-
<i>A múltban alkalmanként</i>	15.1		2.1		0.0237
Dohányzás (%)					
<i>Soha</i>	39.6		66		0.0085
<i>Ritkán</i>	5.7		2.1		0.3682
<i>Alkalmanként</i>	1.9		10.6		0.0659
<i>Rendszeresen</i>	52.8		21.3		0.0012
Öngyilkossági kísérlet (%)					
<i>0</i>	64.2		100		<0.0001
<i>1-2</i>	22.7		-		0.0005
<i>3-5</i>	11.3		-		0.0174

>5	1.9	-	0.3439
Szomatikus betegségek (PP)			
<i>A csont-izomrendszer és kötőszövet betegségei</i>	1	-	0.3439
<i>A keringési rendszer betegségei</i>	10	1	0.0076
<i>A légzőrendszer betegségei</i>	1	2	0.4883
<i>Az urogenitális rendszer megbetegedései</i>	2	1	0.6301
<i>Az emésztőrendszer betegségei</i>	3	2	0.7476
<i>Endokrin, táplálkozási és anyagcsere betegségek</i>	6	2	0.1937
<i>Fertőző és parazitás betegségek</i>	1	-	0.3439
<i>Az idegrendszer betegségei</i>	1	-	0.3439
<i>A vér és a vérképző szervek betegségei</i>	-	1	0.2859

**4. Táblázat. A betegcsoport leíró statisztikája (PANSS átlag  $\pm$  SD, Antipszichotikus és egyéb kezelés (PP)) (140)**

PANSS Összpontszám	93.2 $\pm$ 9.0	
PANSS Pozitív	23.2 $\pm$ 4.7	
PANSS Negatív	22.2 $\pm$ 5.4	
PANSS Általános	47.9 $\pm$ 4.9	
MADRS Összpontszám	10.5 $\pm$ 7.3	
Antipszichotikus gyógyszerelés	<i>PP</i>	Klórpromazin-ekvivalens dózis (mg/nap) <i>Átlag<math>\pm</math>SD</i>
<i>Risperidon</i>	19	466.7 $\pm$ 137.2
<i>Clozapin</i>	16	312.5 $\pm$ 157.9
<i>Olanzapin</i>	14	300 $\pm$ 110.9
<i>Haloperidol</i>	12	200 $\pm$ 57.74
<i>Aripiprazol</i>	9	225 $\pm$ 144.2
<i>Quetiapin</i>	3	558.3 $\pm$ 500.8
<i>Cariprazin</i>	2	N/A
Egyéb gyógyszerelés		

<i>Benzodiazepinek</i>	37
<i>Antidepresszánsok</i>	1
<i>Antiepileptikumok</i>	5
<i>Lítium</i>	2
<i>Egyéb készítmények szomatikus betegségekre</i> (Kalciumcsatorna-blokkolók, Béta-receptor-blokkolók, ACE-gátlók, Vízhajtók, Protonpumpa-gátlók, ASA, Sztatinok, Biguanidok, Prostaglandin-analógok, Központi izomrelaxánsok, Antikoagulánsok)	25



4. ábra. A humán vizsgálat elrendezése (140). MADRS: Montgomery-Asberg Depresszióskála, PANSS: Pozitív és Negatív Tünetbecslő Skála, HPLC: nagynyomású folyadékkromatográfia, ELISA: enzim kapcsolt immunsorbens vizsgálata, CBA: A citokinek multiplex bead array analízise.

### 2.1.2. Tünet súlyosság felmérése

A betegek vizsgálata előtt minden esetben egyeztettem az adott páciens kezelőorvosával a jelenlegi diagnózisról és az esetlegesen felmerülő kizáró kritériumokról. Amennyiben minden bevonáshoz szükséges feltétel teljesült, a részletes tájékoztatás és a megfelelő mértékű rapport kialakulása után megkezdődött a beteg tüneteinek felmérése a Pozitív és Negatív Tünetbecslő Skála (PANSS) és a Montgomery-Asberg Depresszióskála (MADRS) segítségével.

A PANSS egy széles-körben használt, standardizált klinikai interjú, mely az elmúlt egy hét során megjelenő tünetek meglétét és súlyosságát értékeli szkizofréniában szenvedő betegeknél (141). A skála összesen 30 tételt fed le, melyek közül 7-7 a pozitív és a negatív tüneteket, 16 tétel pedig az általános pszichopatológiai tüneteket értékeli. A félig strukturált klinikai interjú során maga az erre kiképzett klinikus tölti ki a PANSS-t a klinikai megfigyelés alapján, de egyéb információk is felhasználhatók, mint például a heteroanamnesztikus vagy a kórtörténehből származó adatok. A felvétel kb. 30-40 percet vesz igénybe, a tételek pontozása pedig 1-7 között történik (1-nincs jelen, 7-extrém mértékű), így a pozitív és negatív alszála értéke 7 és 49 pont között mozoghat, míg az általános pszichopatológiáé 16 és 112 között. Meghatározott cut-off értékek nincsenek, de a javulás és a tünetek kiújulása, valamint a terápiák hatása így is jól követhető (142).

A komorbid depressziós tünetek felmérése a MADRS segítségével történt, mely ugyancsak egy jól validált, standardizált 10-tételes skála, melyet az interjú készítője tölt ki. A skála a depresszió szomatikus tünetei helyett inkább a pszichológiai tünetekre fókuszál, mint például koncentrációs nehézségek, meglassultság, szuicid gondolatok, vagy belső feszültség (142).

### 4.1.3. Mintagyűjtés és előkészítés

Annak érdekében, hogy meghatározzuk a purinok, citokinek és a P2X7 receptor koncentrációját, a vizsgálati személyektől 3.5 ml vénás vért gyűjtöttünk egy 9 mL-es szérumszeparátor csőbe (VACUETTE TUBE CAT Serum Clot Activator). A vérvétel minden alkalommal reggel 9 és 12 óra között történt, a betegek esetében az adott intézmény ápolóinak segítségével, a kontrollcsoport esetében pedig a Semmelweis Egyetem Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, illetve a Központi

Laboratórium munkatársainak közreműködésével. A vérvételi csövek 2 órán át szobahőmérsékleten inkubálódtak, annak érdekében, hogy a vér megalvadjon. Ezután 15 percig 20°Celsius-on, 1000 x g-n centrifugálás következett. Az így kinyert szérumot 1.5 mL-es Eppendorf-csövekben aliquotolva tároltuk –80°C-on az analízisig.

## 4.2. Állatkísérlet

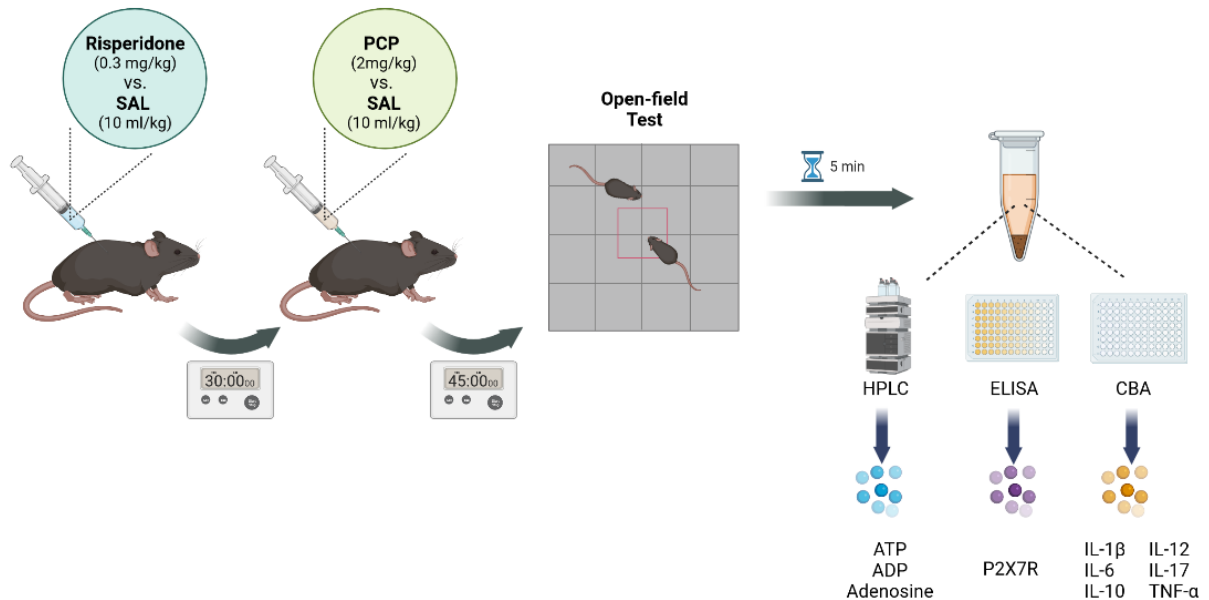
### 4.2.1. Kísérleti állatok

A vizsgálatok során 80-90 napos, korábbi kezelésektől és tesztektől mentes C57/BL6 háttérű egértörzs hím egyedeket használtuk. Ezen állatok tenyésztése az ELKH KOKI Orvosi Géntechnológiai Részlegében, SPF (specified pathogen free/meghatározott fertőző betegségektől mentes) higiéniai szintű körülmények között történt. A P2RX7 gént tekintve kizárólag homozigóta vad típusú (P2RX7 +/+) egerek kerültek a kísérletbe. Az állatok fény- (12 óra világos [8:00-20:00], 12 óra sötét [20:00-8:00]) és hőmérséklet ( $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) kontrollált szobákban helyezkedtek el a kísérletet megelőző 1 hétben, mely idő alatt egy ketrecben (15x45x20 cm) egy állat tartózkodott, ételhez és italhoz (csapvíz) *ad libitum* hozzáféréssel. A kísérleti állatok fenntartása és kísérleteinkhez való alkalmazása az NIH (National Institutes of Health) Guide for the Care and Use of Experimental Animals irányelvei szerint történt az ELKH Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet (ELKH KOKI) Munkahelyi Állatjóléti Bizottságának jóváhagyásával (Budapest, Ref. Szám PE/EA/297-1/2021).

### 4.2.2. Kísérleti elrendezés

Kísérletünk során az akut, PCP-indukált szkizofrénia állatmodelljét alkalmaztuk, melyet már csoportunk korábbi tanulmányaiban is használtak és ez által validáltak (136, 137). A kísérleti állatokat random módon 4 különböző kezelési csoportba soroltuk: PCP+SAL n=20, PCP+RIS n=14, SAL+SAL n=20, SAL+RIS n=8. A fenciklidin [PCP (2 mg/kg)] és annak vehikuluma, a steril fiziológiás sóoldat [SAL (10 ml/kg)] intraperitoneálisan (i.p.) került beadásra. A risperidont szintén steril fiziológiás sóoldatban oldottuk be, és ugyancsak egy egyszeri i.p. kezeléssel adtuk be, 0.3 mg/kg-os dózisban, 30 perccel a PCP/SAL kezelés előtt. A PCP (136, 137) és a risperidon (143) pontos dózisát a korábbi szakirodalmi adatokra támaszkodva választottuk meg. 45 perccel

a PCP/SAL kezelés után a szkizofrénia-szerű viselkedési mintázatot open-field teszt segítségével mértük le. A kezelések és a magatartás vizsgálatok minden esetben az ELKH KOKI Viselkedésvizsgáló Egységében (VVE), reggel 8:30 és du. 13:00 között zajlottak, erre kiképzett megfigyelők segítségével, akik vakok voltak a csoportbeosztásra.



5. ábra. Az állatmodell kísérleti elrendezése (140). SAL: fiziológias sóoldat, PCP: fenciklidin, HPLC: nagynyomású folyadékkromatográfia, ELISA: enzim kapcsolt immunszorbens vizsgálata, CBA: A citokinek multiplex bead array analízise.

#### 4.2.3. Open-field teszt (OFT)

A szkizofrénia-szerű tünetek magatartás vizsgálatát egy sötétszürke, kerek, nyílt térben (open-field), a világos periódusban (8:00 és 14:00 között) végeztük egy, az állattartó szobától eltérő, külön erre a célra fenntartott kísérleti szobában, 150 lux megvilágítás mellett. A 40x40cm-es, polipropilén arénát két teszt között 20%-os etanollal tisztították. A teszt során két egymás számára ismeretlen, ám azonos farmakológiai kezelésben részesült egér került behelyezésre a kamra ellentétes oldalainál, melyek megkülönböztetése a fark megjelölésének segítségével történt. Ezután a nyílt tér felett elhelyezett videokamera 10 percen keresztül rögzítette a szabadon mozgó állatokat. A szociális interakció az egymás irányába történő szimatolásként (amikor az állatok orra

összeért, vagy nagyon közel volt egymáshoz) került definiálásra. A vonalátlépéseket egész idő alatt egy számítógépes eseményfelvevő számolta. A PCP-indukálta sztereotíp viselkedést manuálisan értékeltük a Nabeshima és Sams-Dodd által leírt protokoll alapján (87, 89), néhány módosítással. A korábban meghatározottakon túl a hirtelen és gyors útvonal változtatásokat, az állat önmaga körül való forgását és a fej hirtelen hátra rántását sztereotíp viselkedésként kódoltuk, csakúgy, mint a fejrángásokat egyébként mozdulatlan állapotban.

#### *2.2.4. Mintagyűjtés és előkészítés*

A magatartás vizsgálat után legfeljebb 5 perccel, izoflurános mélyaltatás során történt a vérvétel a caudalis vena cavából. A levételt követően a heparinnal kezelt vért rögtön jégre helyeztük, majd 10 percig 2000 rpm-en és 4°C-on centrifugáltuk. Ezután a plazma mintákat ismét centrifugáltuk 5 percig, 5000 rpm-en és 4°C-on, hogy eltávolítsuk az esetlegesen megmaradt vérlemezkéket és sejteket. A centrifugálás után a mintákat -80°C-on tároltuk a vizsgálatokig.

### 4.3. Biokémiai eljárások

#### *4.3.1.1. HPLC-analízis*

A humán szérum és az egér plazma minták nukleotid (ATP és ADP) és adenzin koncentrációját HPLC-analízis segítségével határoztuk meg. A -80°C-on tárolt mintákból 100 µL hideg Eppendorf csőbe lettek áthelyezve, melyhez 10 µM teofillint (belső standard) tartalmazó 4 M-os perklórsav oldat (10 µL) került hozzáadásra. A fehérje precipitátumot 3510 g sebességgel, 0-4°C-on 10 perc centrifugálással távolítottuk el. A felülúszó savfeleslegének semlegesítése 4 M K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> oldattal (10 µl) történt, majd a kálium-perklorát sót a korábbiakhoz hasonlóan centrifugálással távolítottuk el. A tiszta felülúszó térfogatát megmértük és feltöltöttük (300 µl) „A” mozgófázisú oldattal, majd azonnal az automatikus mintavevő tartójába helyeztük. A felülúszó minta 240 µl-jét a dúsító oszlopra injektáltunk. A minták nukleotid tartalmának kvantifikálására online SPE (szilárd fázisú extrakció) oszlop-váltásos technikát alkalmaztunk. A HPLC szeparációt Shimadzu LC-20 AD Analytical System segítségével végeztük, UV (253 nm-re beállított Agilent 1100 VW) detektálással. A fenil-hexil töltetű (7,5 x 2,1 mm) oszlopot a minta

online dúsításához használtuk, a komponensek szeparálása pedig az C-18 (150 x 2,1 mm) analitikai oszlop összekapcsolásával történt. Az oszlopegyensúly létrehozása az „A” eluenssel történt, mely egy 10 mM kálium-foszfát puffer oldat volt 0,25 mM EDTA-val, míg „B” fázis olyan további komponenseket tartalmazott, mint a 0,45 mM oktánszulfonilsav nátriumsó, 8% acetonitril (v/v), 2% metanol (v/v), 5,55-ös pH-val. A mozgófázisok áramlási sebessége 350, illetve 450 µl/perc volt egy lépcsős gradiens alkalmazásnál, míg az „A” puffer dúsítási-tisztítási művelete 4 percen át, 300 µl/perc térfogat sebességgel történt, a teljes lefuttatás pedig 55 percet vett igénybe. A koncentrációkat két standardpontos addíciós kalibrációval és belső standard módszerrel számoltuk ki.

#### *4.3.1.2. A szolúbilis P2X7R enzim kapcsolt immunszorbens (ELISA) vizsgálata*

A szolúbilis P2X7R kvantifikációja mindkét vizsgálat esetében ELISA módszerrel történt (humán: Cusabio, Houston, TX, USA, egér: MyBiosource, San Diego, CA, USA). A minták minden esetben duplikátumban kerültek megmérésre, így tehát a standardek mellett 100-100µl-t juttattunk belőlük a P2X7R-re specifikus antitesttel előzetesen bevont mikroplate-re, ahol 2 óra, 37°C-on történő inkubálás során a jelenlévő P2X7R-t az immobilizált antitest megkötötte. A kötetlen anyagok eltávolítása után egy P2X7R-re specifikus biotinnal konjugált antitestet (100 µl) pipettáztunk a lyukakba, mellyel együtt 1 órán át ugyancsak 37°C-on inkubálódott a plate. Mosás után avidin-konjugált torna-peroxidázzal (HRP) (100 µl) megismételtük az előbbi folyamatot (1h, 37°C), majd a meg nem kötött avidin-enzim reagens eltávolítását követően szubsztrát oldatot (90 µl TMB) pipettáztunk a plate-re, és 15-30 percig, fénytől óvva 37°C-on ismét inkubáltuk. E lépés hatására színfejlődés kezdődik, mely erőssége a kezdeti lépésben megkötött P2X7R mennyiségével arányosan alakul ki. Ezt a folyamatot végül 50 µl savas oldattal állítottuk le, és 5 percen belül megmértük a szín intenzitását egy Cytation 5 Cell Imaging Multi-Mode Reader (BioTek) segítségével.

#### *4.3.1.3. A citokinek multiplex bead array (CBA) analízise*

A humán szérum és az egér plazma mintákban egyaránt 6 gyulladáshoz kapcsolódó citokin szintje került megmérésre (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8/IL-17, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ ), azzal a különbséggel, hogy mivel a rágcsálók nem expresszálják az IL-8 gént, helyette náluk az



IL-17 szintjét vizsgáltuk meg (humán: Human Inflammatory Cytokine Kit, BD Biosciences, San Jose, USA; egér: BD Cytometric Bead Array Flex Sets, BD Biosciences, San Jose, USA).

A CBA technika lehetőséget ad arra, hogy szintetikus mikrogöngyök felszínéhez kötött molekulák segítségével különféle szolúbilis molekulákat specifikusan megkössünk, majd kimutassunk. A specifikus antitesttel konjugált göngyök keverékéből 50 µl-t juttattunk a plate minden lyukába, majd erre ugyancsak 50-50 µl mintát vagy standardot pipettáztunk és 1.5 órán át szobahőmérsékleten, sötétben inkubáltuk. A meg nem kötött anyagok eltávolítása után hozzáadtuk a megkötött analit mennyiségével arányos fluoreszcens jelet biztosító detektációs reagenst (50 µl), mely fikoeritrin (PE) konjugált antitestek keveréke, és az előbbieket szerint ismét inkubáltuk. Amikor a göngyök és a detektorreagens a szérum/plazma mintával inkubálódik, szendvics komplexek (göngy + analit + detektáló reagens) képződnek. Egy újabb mosási procedúra után áramlási citometria segítségével azonosítottuk mind a göngy, mind a detektor fluoreszcens jegyekkel rendelkező részecskéit. A gyulladáshoz köthető mediátorok koncentrációjának mérése BD FACSVersé áramlásos citométerrel történt, a kapott adatokat pedig az FCAP Array v5 Software (Soft Flow, MN, USA) segítségével analizáltuk.

#### 4.4. Statisztikai módszerek

Az összes statisztikai elemzés a GraphPad Prism 8.0.2.-es verziójával történt (GraphPad Software, San Diego, California USA). A kilógó értékeket ( $Q = 1\%$ ) a hamis felfedezési arányon (FDR) alapuló ROUT módszerrel azonosítottuk, majd ezeket a kívülálló adatokat kizártuk a további elemzésből. Mivel az immunológiai adatok jelentős része nem a normál eloszlást követte, így azok non-parametrikus tesztek segítségével kerültek elemzésre. Két csoport összehasonlításánál páros Mann–Whitney U-tesztet futtattunk, a több csoport közötti különbségek felderítésére pedig két-utas ANOVA-t használtunk, amelyet a Tukey-féle post hoc teszt követett. A változók közötti korrelációkat a Spearman-féle Rho-val számítottuk ki. A PANSS tételek és az egyes szérum markerek közötti korrelációk számításánál az adatokat korrelációs mátrixok segítségével elemeztük, amelyek az összes PANSS tételt tartalmazták, így markerenként csak egy korrelációs analízis került elvégzésre. E megközelítés segítségével minden

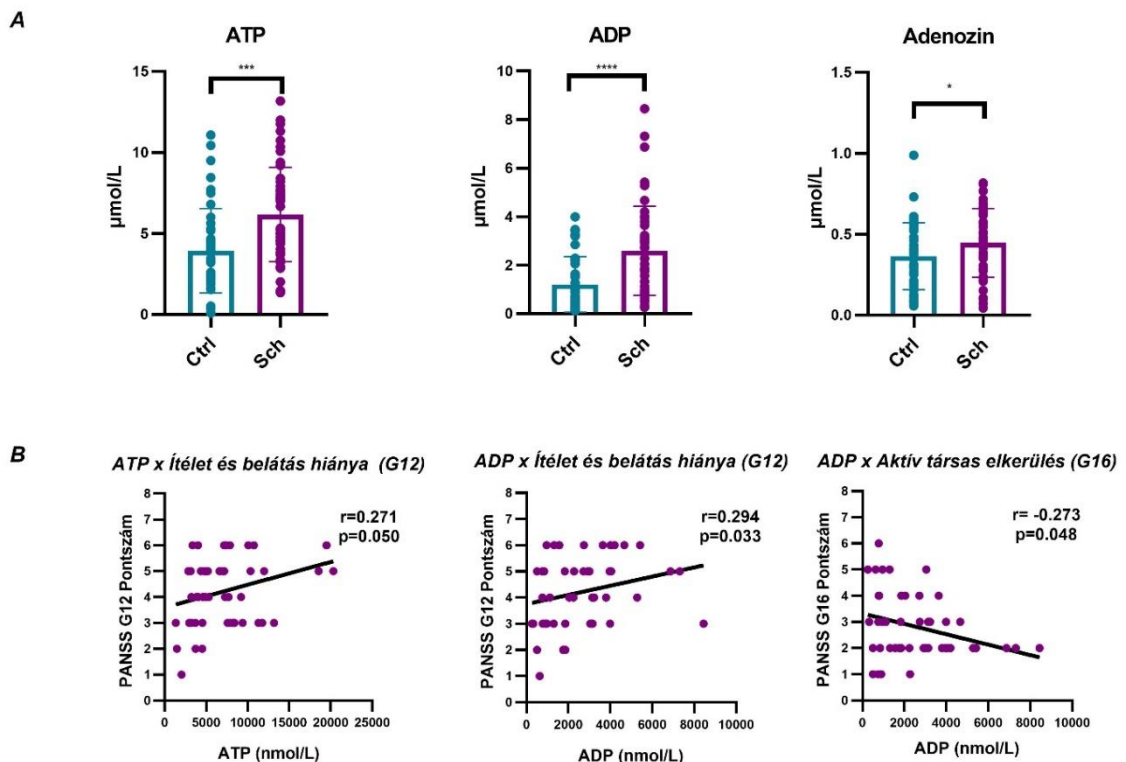
paraméter egyazon p-értékhez igazodott, hiszen az nem került kiszámításra egyesével minden egyes individuális tesztnél, így a torzítás valószínűsége kisebb, az eredmények alacsonyabb számú fals pozitív találatot tartalmaznak. A szignifikanciaszintet  $p < 0.05$ -ben határoztuk meg, az adatokat pedig minden esetben átlag  $\pm$  standard deviáció formátumban tüntettük fel. Ezek mellett ROC (vevő működési karakterisztika görbe/ Receiver Operating Characteristic curve) analíziseket is végeztünk, hogy felmérjük a vizsgált paraméterek diagnosztikus képességeit, melyhez az optimális cut-off pontot a Youden index segítségével határoztuk meg.

## 5. EREDMÉNYEK

### 5.1. Purin szintek és összefüggésük a pszichopatológiával

Az adenin nukleotidok és az adenzin szintjének HPLC-analízise szignifikánsan emelkedett ATP ( $6.161 \pm 2.919$  nmol/mL vs.  $3.931 \pm 2.608$  nmol/mL;  $p = 0.0002$ ), ADP ( $2.593 \pm 1.840$  nmol/mL vs.  $1.204 \pm 1.147$  nmol/mL;  $p < 0.0001$ ) és adenzin ( $0.446 \pm 0.212$  nmol/mL vs.  $0.3643.6 \pm 0.208$  nmol/L;  $p = 0.0417$ ) koncentrációt mutatott ki a szkizofrén betegek szérumban, a kontroll személyekkel összehasonlítva (6. ábra A).

A klinikai tünetek tekintetében nem sikerült összefüggést azonosítanunk a PANSS pozitív, negatív és általános skáláinak összpontszáma és purin-szintek között. Ami viszont az egyes tételeket illeti, az exploratív elemzés során azt találtuk, hogy ‘Az ítélet és belátás hiánya’ mind az ATP, mind az ADP szintjeivel pozitív korrelációt mutat. Ezen felül, szignifikáns inverz kapcsolatot azonosítottunk az ‘Aktív társas elkerülés’ tétel és az ADP között. A purinszintek és a MADRS-on elért összpontszám között nincs szignifikáns korreláció (6. ábra B).



6. ábra. A humán szérumban purin-szintjei, és összefüggésük a pszichopatológiával (140). (A) Az adenin nukleotidok és az adenzin szintje szignifikáns mértékben emelkedett a szkizofrén betegcsoport mintáiban.

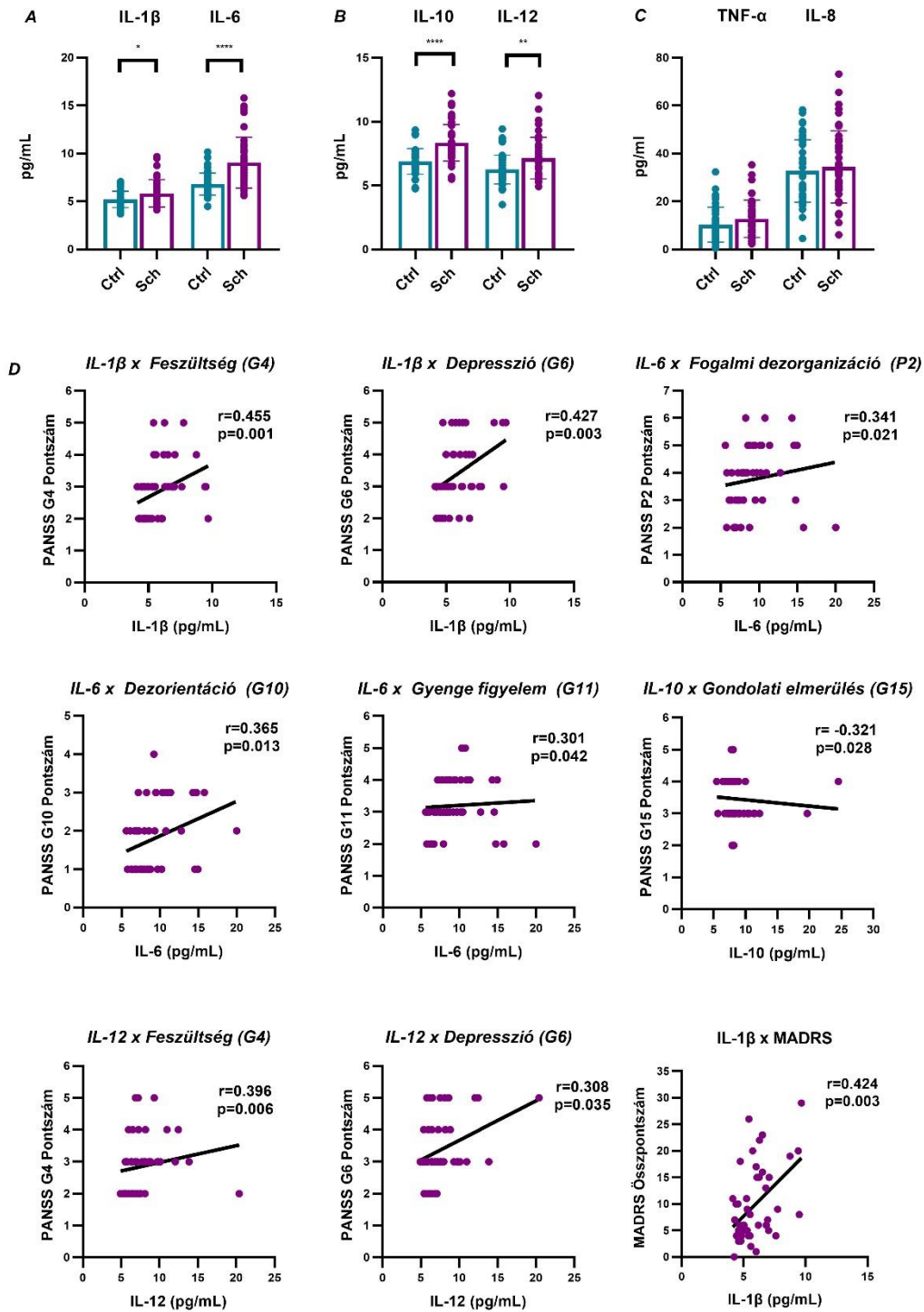
Ctrl: kontroll csoport, Sch: szkizofrén betegcsoport. Az adatok elemzése Mann-Whitney U-tesztel történt. Sch: n=53, Ctrl: n=47. ATP: p=0.0002; ADP: p<0.0001; Ado: p=0.0417. Az átlagok, szórások és standard devianciák az *1-es számú mellékletben* található. **(B)** A purinok és a PANSS pontszámok korrelációs görbéi. Szignifikáns korrelációkat azonosítottunk az 'Ítélet és belátás hiánya' és az ADP, valamint az ATP között, illetve az 'Aktív társas elkerülés' és az ADP között. A korrelációkat Spearman-féle Rho-val számítottuk ki.

## 5.2. Gyulladásos markerek és összefüggésük a pszichopatológiával

A szkizofrén betegek vérszérumában az IL-1 $\beta$ , az IL-6, az IL-10 és az IL-12 szintje szignifikánsan megemelkedett a kontrollokhoz viszonyítva, az IL-8 és a TNF- $\alpha$  szintje azonban nem különbözött a két csoport között (7. ábra A-C).

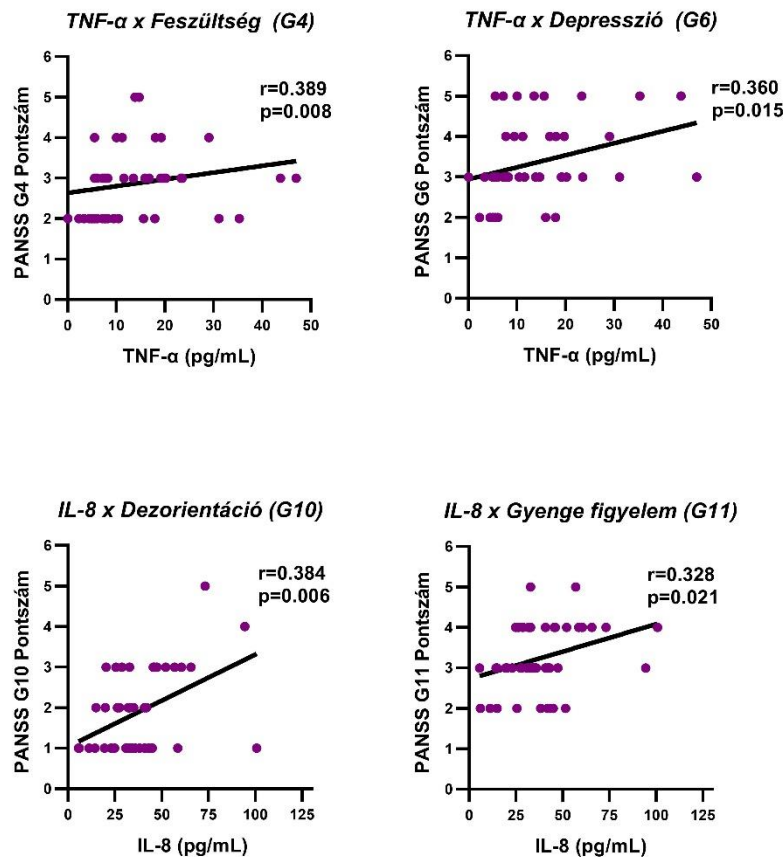
A korrelációk vizsgálata során ismételten nem találtunk összefüggést a citokinek szintje és a PANSS három alszállóján elért pontszámok között, azonban az egyes interleukinok több különálló tétellel is figyelemreméltó mintázatot alkotva korreláltak. A 'Feszültség' és a 'Depresszió' tételeken magasabb pontszámot értek el azon betegek, akiknek IL-1 $\beta$ , IL-12 és TNF- $\alpha$  szintjei is magasabbak voltak (7. ábra D és 8. ábra), míg a 'Dezorientáció' és a 'Gyenge figyelem' az IL-6-al és az IL-8-al korrelál pozitívan (7. ábra D és 8. ábra). Továbbá, az IL-6-al pozitív összefüggésben áll a 'Fogalmi dezorganizáció' is, az IL-10 pedig negatív kapcsolatot mutat a 'Gondolati elmerülés' tétellel. Ezek mellett pozitív korrelációt találtunk az IL-1 $\beta$  és a MADRS összpontszáma között is (7. ábra D).

A CRP szintje ugyancsak jelentősen magasabb volt a szkizofrén betegek szérumában, mint a kontrollszemélyekében, a tünetekkel azonban ez a paraméter nem mutat összefüggést (9. ábra A).



7. ábra. Citokin-szintek és összefüggéseik a pszichopatológiával (140). (A-B) A Mann-Whitney U-tesztek az IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 és az IL-12 szignifikánsan megemelkedett szintjeit fedték fel a betegek szérumban a kontrollokhoz viszonyítva. IL-1 $\beta$ :  $p = 0.0418$ , IL-6:  $p < 0.0001$ , IL-10:  $p < 0.0001$ , IL-12:  $p = 0.0085$ . (C) Az IL-8 és a TNF- $\alpha$  szintje nem különbözött szignifikánsan a csoportok között. IL-8:  $p = 0.5612$ , TNF- $\alpha$ :  $p = 0.0782$ . Az átlagok, szórások és standard devianciák a 1-es számú mellékletben láthatók.

(D) A Spearman-féle korrelációs elemzések szignifikáns pozitív összefüggéseket mutattak ki az IL-1 $\beta$  és a 'Feszültség' valamint 'Depresszió' PANSS tétel között, az IL-6 esetében pedig a 'Fogalmi dezorganizáció', a 'Dezorientáció', illetve 'Gyenge figyelem' tétellel. Az IL-10 szignifikáns fordított kapcsolatban áll a 'Gondolati elmerülés' tétellel. Az IL-12 ugyancsak a 'Feszültség' és a 'Depresszió' itemmel mutat pozitív korrelációt. Az IL-1 $\beta$  pozitívan korrelál a MADRS összpontszámával is. Jelen ábrán csak a szignifikánsan emelkedett citokinek korrelációi vannak feltüntetve.

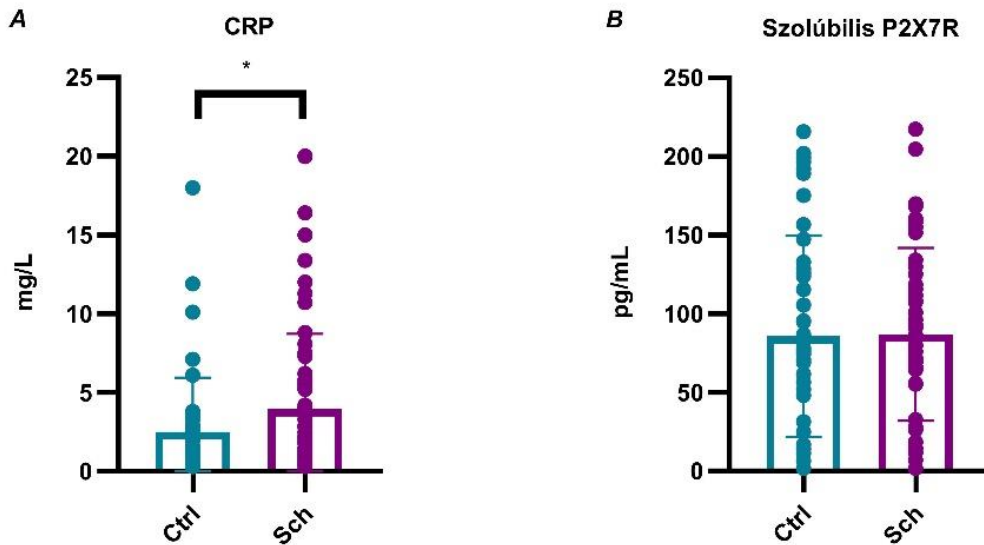


8. ábra. A nem szignifikáns mértékben emelkedett citokinek szignifikáns korrelációi a tünetekkel (140). A TNF- $\alpha$  szignifikáns mértékben, pozitívan korrelál a PANSS 'Feszültség' és 'Depresszió' tételével, az IL-8 pedig a 'Dezorientációval' és 'Gyenge figyelemmel'. A korrelációk Spearman-féle Rho-val kerültek kiszámításra.

### 5.3. A szolúbilis P2X7R koncentrációja

A szolúbilis P2X7R szintjében nem találtunk különbséget a beteg és a kontroll csoport között. A pszichiátriai diagnózistól mentes egészséges személyeknél az sP2X7R koncentrációja 1.795 és 215.6 pg/mL ( $85.68 \pm 63.88$ ) között mozgott, és ez az érték a

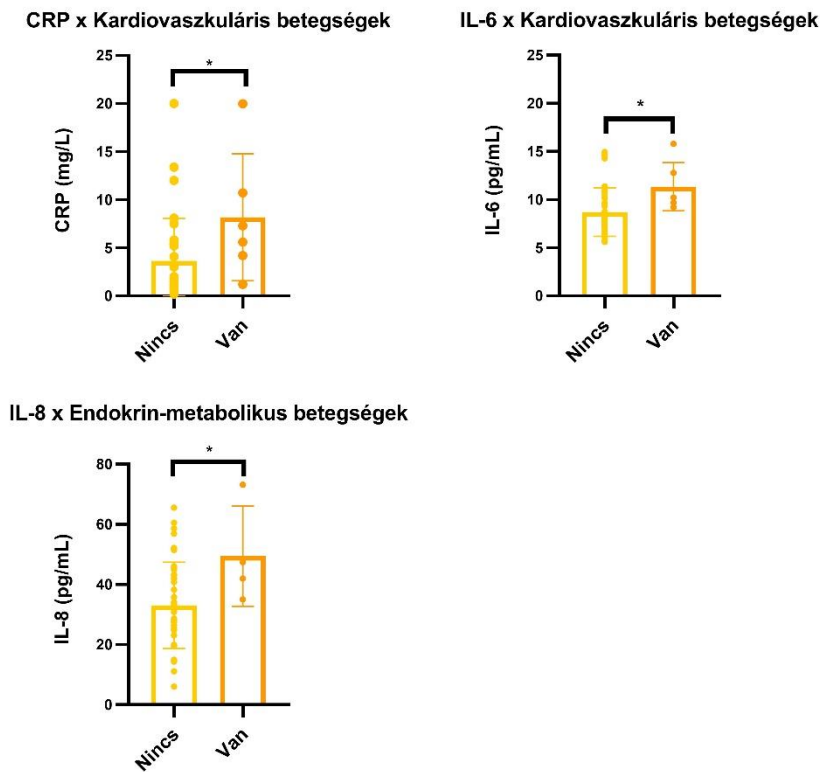
szkizofrén betegek esetében is nagyon hasonlóan, 1.795 és 217.2 pg/mL ( $86.82 \pm 54.89$ ) között alakult (9. ábra B).



9. ábra. A CRP és a szolúbilis P2X7R koncentrációi a humán szérumban (140). (A) A szkizofrén betegek CRP szintje szignifikánsan magasabb a kontroll csoportnál. Sch: n= 50, Ctrl: n=47.  $P=0.0444$  (B) A P2X7R koncentrációk nem különböznek szignifikáns mértékben a csoportok között. Sch: n= 50, Ctrl: n=45.  $P=0.6601$  Az adatok Mann-Whitney U-tesztel kerültek elemzésre.

#### 5.4. A gyulladási markerek és a szomatikus betegségek kapcsolata

A vizsgált pszichiátriai betegek körében általánosan nagyobb arányban fordultak elő különböző komorbid szomatikus betegségek, az egészséges kontrollszemélyekhez viszonyítva, a szignifikancia szintjét azonban csak a keringési rendszer betegségeinek vonatkozásában érte el a csoportok közötti különbség (3. Táblázat). Amennyiben a vizsgálati személyeknél (csoportoktól függetlenül) valamilyen kardiovaszkuláris betegség is jelen volt, a CRP és az IL-6 szintje szignifikáns emelkedést mutatott, azon résztvevőkhöz képest, akik nem szenvedtek ilyen jellegű (társ-) betegségben. Endokrin, táplálkozási és anyagcsere betegségek esetében az IL-8 koncentrációja emelkedett meg a vizsgálati személyek szérumban (10. ábra).



10. ábra. Emelkedett gyulladásos markerek szomatikus betegségek jelenlétében (140). Kardiovaszkuláris betegség fennállása esetében szignifikánsan megemelkedik a CRP és az IL-6 szintje a vizsgálati személyek vérében, míg endokrin-metabolikus betegségek esetében az IL-8 szintje növekszik meg jelentős mértékben.

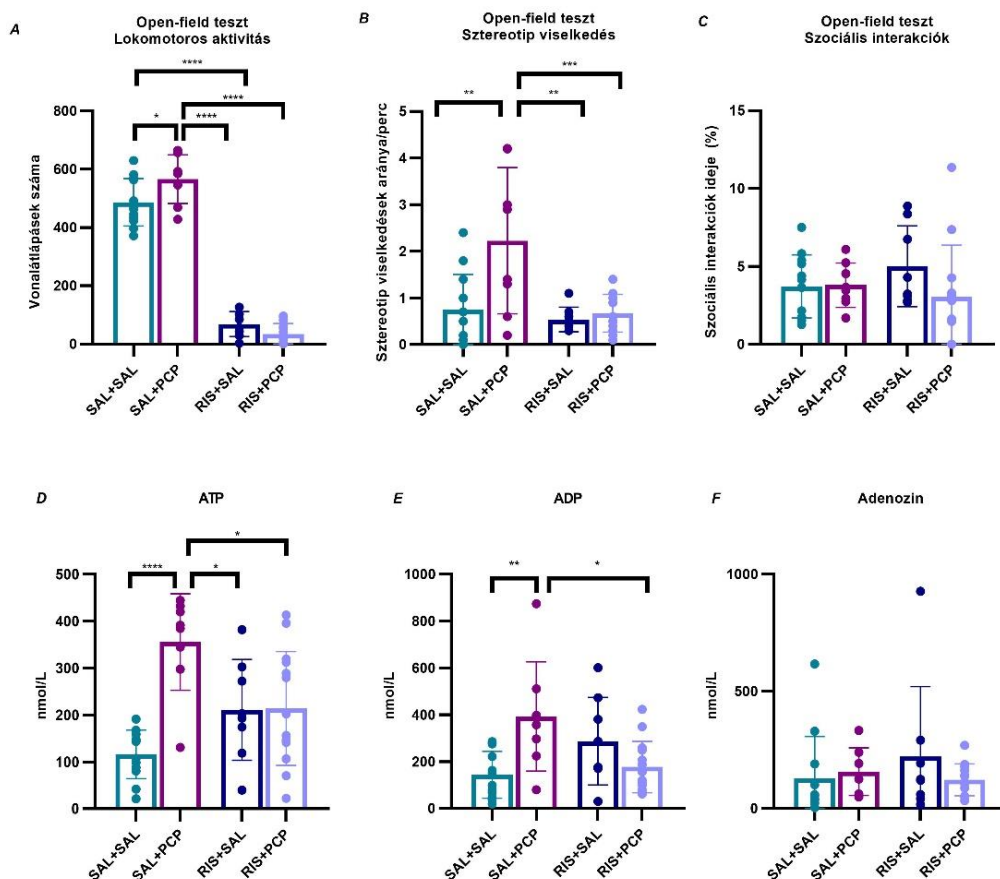
### 5.5. A purinok, citokinek és a P2X7R plazmaszintjei a PCP-indukált akut skizofrénia egérmodelljében

Állatkísérletes modellünkben arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a PCP és a risperidon kezelés milyen hatást gyakorol az egerek magatartására, valamint a projekt humán oldalán is vizsgált biológiai paraméterekre. A magatartásbeli változások tekintetében azt tapasztaltuk, hogy a PCP kezelés (2 mg/kg) szignifikáns mértékben fokozta a bazális lokomotoros aktivitást és a sztereotip viselkedést, a szociális interakciók mennyiségét viszont nem befolyásolta. A risperidon kezelés (0.3 mg/kg) (RIS+SAL) jelentős mértékben csökkentette mind a lokomotoros aktivitást, mind a sztereotip viselkedést, a társas interakcióval töltött időre azonban ez sem volt hatással. Mindezek



felül, az antipszichotikum-kezelés teljes mértékben ellensúlyozta a PCP viselkedési mintázatokra gyakorolt hatását (11. ábra A-C).

A humán eredményekhez hasonlóan, a vérplazma-minták purinszintjeinek analízise során szignifikáns különbséget találtunk a SAL+SAL és SAL+PCP csoportok között az ATP ( $116,2 \pm 51,93$  nmol/mL vs.  $355,9 \pm 102,8$  nmol/mL vs.  $355,9 \pm 102,8$  nmol/mL;  $p < 0,0001$ ) és az ADP ( $144,1 \pm 100,4$  nmol/mL vs.  $392,8 \pm 233,8$  nmol/mL;  $p = 0,0055$ ) tekintetében, azonban a fentiekől eltérő módon az adenzin szintje közel megegyező volt a két csoportban. A risperidon kezelés jelentős mértékben csökkentette az ATP és ADP szintjét, a kizárólag PCP-kezelésben (SAL+PCP) részesülő csoport eredményeivel összevetve. Az antipszichotikum önmagában (RIS+SAL) nem befolyásolta az extracelluláris purinszinteket (11. ábra D-F).

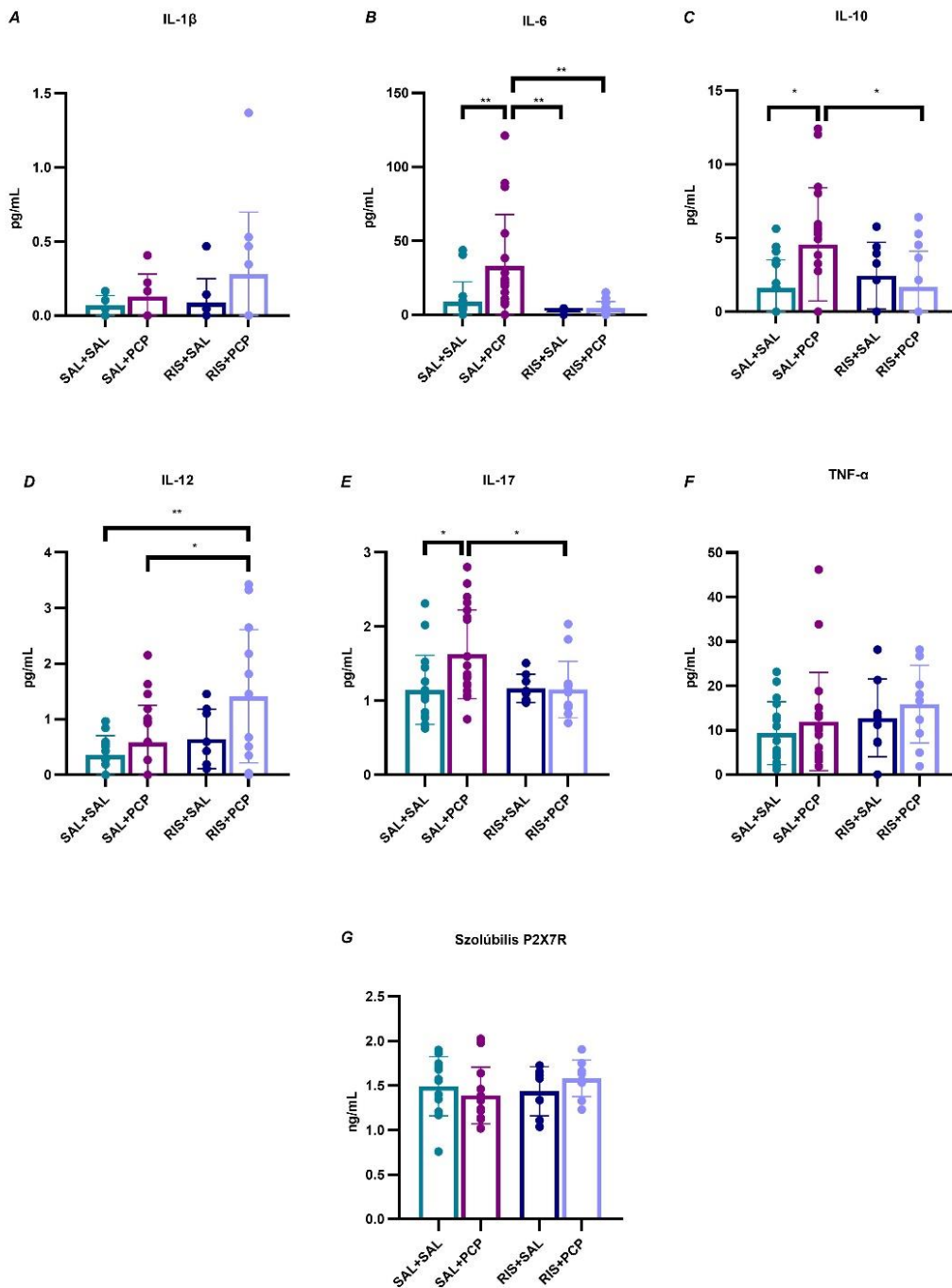


11. ábra. Viselkedési tünetek a PCP-indukált akut szkizofrénia egérmódeljében és a purinok szintje a rágszálók vérplazmájában (140). (A-B) A PCP-kezelés szignifikánsan megnövelte a bazális

lokomotoros tevékenységet és a sztereotíp viselkedést, míg a RIS előkezelés szignifikánsan csökkentette mindkettőt. **(C)** Sem a PCP, sem a RIS kezelés nem befolyásolta a társas interakciókat. **(D)** Az ATP szintje szignifikánsan megemelkedett a SAL+PCP csoportban, az összes többi csoport eredményeihez viszonyítva. **(E)** Az ADP szintje szignifikánsan magasabb a SAL+PCP csoport állatainak mintáiban, a SAL+SAL és a RIS+PCP csoportokkal összevetve. **(F)** Az adenosin szintjei nem tértek el a csoportok között. A risperidon egymagában nem befolyásolta az extracelluláris purin-szinteket. SAL+SAL N=12; SAL+PCP N=8; RIS+SAL N=8; RIS+PCP N=14. Az adatelemzés két-utas ANOVA-val történt, melyet minden esetben Tukey-féle post hoc teszt követett. A P-értékek és a statisztikai részletek a 2-es számú mellékletben találhatóak. SAL: fiziológiás sóoldat, RIS: risperidon, PCP: fenciklidin.

Rágcsáló modellünkben hat gyulladáscitokint vizsgáltunk, melyek közül öt megegyezett a humán vizsgálati személyeknél is mértékekkel: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12 és TNF- $\alpha$ . Mivel az egerek nem expresszálják az IL-8 gént, helyette az IL-17 koncentrációját mértünk meg. A vehikulum (fiziológiás sóoldat) injekció után PCP-vel kezelt egerek vérplazmájában szignifikánsan megnövekedett IL-6, IL-10 és IL-17 szinteket találtunk a kétszeri sóoldatot kapott csoport egereihez képest, míg a PCP előtti risperidonos előkezelés normalizálta mindhárom, előző esetben emelkedett citokin szintjét (12. ábra B, C, E). Ezekkel ellentétben, az IL-1 $\beta$  és a TNF- $\alpha$  plazmaszintjében nem figyelhető meg szignifikáns különbség a két sóoldat-kezelést valamint a sóoldat injekció után PCP-t kapó csoport között (12. ábra A, F). Különös módon az antipszichotikus és a PCP kezelés kombinációja szignifikánsan megemelte az IL-12 koncentrációját a SAL+SAL és a SAL+PCP csoportokhoz viszonyítva (12. ábra D).

A humán eredményekhez hasonlóan a szolúbilis P2X7R plazmaszintje nem különbözött a négy csoport között, a teljes kimutatási tartomány 0,76 ng/mL – 2,02 ng/ml volt (12. ábra G).



12. ábra. Az egerek vérplazmájának citokin és P2X7R szintjei (140). (B) (C) (E) Az IL-6, IL-10 és IL-17 szintje szignifikánsan magasabb a SAL+PCP kezelést kapott egerek esetében, mint a SAL+SAL kontroll csoportban, a risperidon előkezelés (RIS+PCP) pedig normalizálta mindhárom citokin szintjét. (D) Az IL-12 szintje szignifikánsan megemelkedett a RIS+PCP csoportban a SAL+PCP és SAL+SAL csoportokhoz viszonyítva. (A) (F) Az IL-1 $\beta$  és a TNF- $\alpha$  szintjeiben nem mutatkozott eltérés a csoportok között. (G) A P2X7R koncentrációk nem különböztek a négy kísérleti csoport között.

SAL+SAL n=12; SAL+PCP n=8; RIS+SAL n=8; RIS+PCP n=14. Az adatelemzés két-utas ANOVA-val történt, melyet minden esetben Tukey-féle post hoc teszt követett. A P-értékek és a statisztikai részletek az *3-as számú melléklet*ben találhatóak. SAL: fiziológiás sóoldat, RIS: risperidon, PCP: fenciklidin.

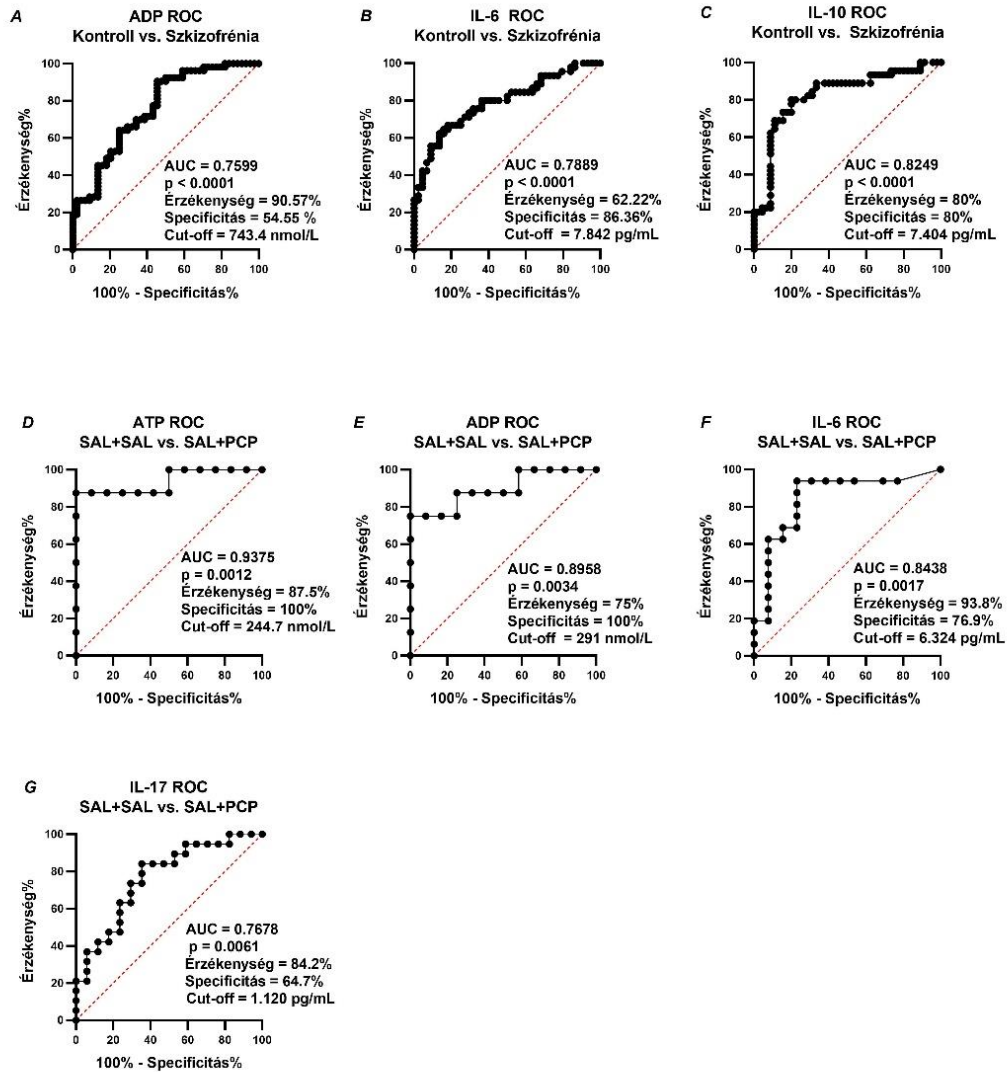
## 5.6. ROC-analízis (Vevő Működési Karakterisztika)

Annak érdekében, hogy felmérjük, a vizsgált paraméterek milyen mértékben lehetnek alkalmasak arra, hogy a szkizofrénia diagnosztikai vagy prognosztikai markereiként szolgáljanak, ROC analíziseket végeztünk.

A ROC két működési jellemző, a valódi pozitív találati arány és a negatív pozitív arány összehasonlítása, a kritérium (cut-off pont) változásának mentén. A görbe e két paraméter ábrázolásával jön létre, különböző küszöbbeállítások mellett. A valódi pozitív arányt érzékenységgé, a hamis pozitív arányt pedig a téves riasztás valószínűségévé határozzuk meg, mely alapján kiszámítható a specifikusság. A modell teljesítményét, vagyis a diagnosztikai és prognosztikai hatékonyságot (milyen mértékben képes a modell elkülöníteni a szkizofrén betegek és a kontroll személyek adatait) az mutatja meg, hogy a görbe milyen mértékben közelít a grafikon bal felső sarkához, azaz a tökéletes besoroláshoz. Ennek meghatározására a grafikon alatti terület nagyságát használjuk (AUC – Area Under the Curve). Az AUC értéke 0.5 és 1 között mozog, ahol az első érték a teljesen véletlenszerű csoportba sorolást jelzi, utóbbi pedig a tökéletes pontosságú besorolást mutatja. Általánosságban, 70% körüli érték esetében a modell teljesítménye elfogadhatónak, 80-90% esetében pedig kiemelkedőnek tekinthető. Az ideális modellben a görbe tehát a grafikon bal felső sarkát közelíti, a szenzitivitás és a specificitás pedig egyaránt a lehető legmagasabb – ekkor a betegek és az egészségesek eredményei nem fednek át, azaz nincsenek tévesen pozitív vagy tévesen negatív eredmények(144).

Modelljeinkben a vér bizonyos purin- és citokin szintjei megfelelő érzékenységgel és specificitással, sikeresen különbséget tettek a kontroll személyek és a szkizofrén betegek, valamint a kizárólag fiziológiás sóoldattal és a PCP-vel kezelt egerek között. A humán mintákban az ADP, az IL-6 és az IL-10 diagnosztikai hatékonysága bizonyult a legjobbnak, ezek közül az IL-10 teljesítménye a legjobb (AUC=82%), 80%-os specificitással és 80%-os szenzitivitással (13. ábra A-C). Az egér modellben az ATP, az ADP, az IL-6 és az IL-17 bizonyult a legjobb diagnosztikai hatékonyságúnak, melyek közül kiemelkedik az ATP, mely 244.7 nmol/L-es cut-off pontnál 87.5%-os

szenzitivitással és 100%-os specifitással volt képes megkülönböztetni egymástól a kontroll és a PCP-vel kezelt csoportot (13. ábra D-G).



13. ábra. A humán ADP, IL-6, IL-10 (A-C), valamint az egér ATP, ADP, IL-6 és IL-17 (D-G) ROC görbéi (140). A cut-off pont a Youden Index alapján került meghatározásra. AUC: area under the curve.

## 6. MEGBESZÉLÉS

Munkánk legfőbb célkitűzése a szkizofrénia új, korábban még nem vizsgált lehetséges purinerg/gyulladásos biomarkereinek azonosítása volt, melynek érdekében két megközelítésben vizsgáltuk meg a vérben lévő purinok szintjét: először szkizofrén betegekől nyert mintákban, majd a betegség PCP-indukálta egérmódelijében. Ez a megközelítés lehetővé tette, hogy a vizsgálat egyik oldalán felmerülő kételyek, limitációk a másik segítségével könnyebben megválaszolhatók legyenek, azon tendenciák pedig, melyek mindkét vizsgálatban egybehangzóan megjelentek, még inkább kiemeljék ezen eredmények relevanciáját.

A humán szérumban az ATP, ADP és az adenzin alapszintje a mikromoláris tartományban, egerek plazmájában pedig a magas nanomoláris tartományban mozgott, mely eredmények egybehangzók a korábbi szakirodalmi adatokkal (145-147). Akut pszichotikus állapot miatt hospitalizált szkizofrén betegek és akut PCP-kezelésben részesült egerek vérében egyaránt szignifikánsan magasabb ATP és ADP koncentrációt mutattunk ki, a megfelelő kontrollokhoz viszonyítva. Mindezek mellett az ATP bomlásterméke, az adenzin szintje szintén magasabb volt a humán betegmintákban, mely tendencia azonban az egerekben nem mutatkozott meg. Ezen diszkrépancia oka az adenzin metabolizmus kinetikájában keresendő. Az extracelluláris ATP ADP-vé majd AMP-vé való lebomlását a vérben az ektonukleozid-trifoszfát-difoszfahidroláz 1 (CD39) és az alkalikus foszfatáz (AP) indítja el, ami után az 5'-ektonukleotidáz (CD73) segítségével az AMP tovább defoszforilálódik adenzinná (148). Joolharzadeh és St Hilaire 2019-es tanulmányában fontos fenotipikus különbségeket tártak fel a CD73-hiányos egerek és az emberek között, ami magyarázatot adhat az adenzin eltérő kinetikájára a két faj között (149). Vizsgálatunk egyik legfigyelemreméltóbb eredménye a vér purinszintjei és a tünetek intenzitása között lévő lehetséges összefüggés feltárása. Exploratív analízis során azt találtuk, hogy az ATP és az ADP emelkedett szintjei az ítélet és belátás hiányának magasabb fokával járnak együtt. Ez az új információ igen jelentősnek tekinthető annak fényében, hogy az ítéletképesség és belátás hiányát egyre inkább többdimenziós konstrukcióként konceptualizálják: az elmúlt években számos tanulmány vizsgálta többek között a neurokognícióval, szociális kognícióval, depresszióval és az adherenciával való összefüggéseit. Egy közelmúltbeli meta-analízis azt találta, hogy a gyenge betegségbelátás, vagyis az, hogy a beteg nem

képes reflektálni a betegségével kapcsolatos gondolataira és tapasztalataira, nagymértékben összefügg a gyengébb mentalizációs készségekkel, azaz a szkizofrén betegek más személyek gondolatainak, érzelmeinek és szándékainak megítélésében tapasztalt nehézségeivel (150). Sok klinikus úgy véli, hogy a hiányos betegségbelátás a rossz funkcionális- és tüneti prognózisért is részben felelős lehet. A tünet egyik legfőbb következménye a non-compliance, hiszen a betegek nagy eséllyel nem fogadják el és/vagy nem kérik a pszichiátriai kezelést egy olyan probléma miatt, amely az ő megélésük szerint nem áll fenn vagy más módon is kezelhető (pl. több pihenéssel). Ezeken kívül, a hiányos betegségbelátás hajlamosíthat a hallucinációk téveszmeszerű értelmezésére és esetlegesen azok alapján való cselekvésre is, amely impulzív vagy agresszív viselkedést eredményezhet. A betegségbelátás hiánya gyakran több, intenzívebb tünettel is együtt jár, melyek a belátás javulásával csökkennek – különösen igaz ez a dezorganizációra (151). Látható tehát, hogy milyen összetett dimenziókat rejt ez a tétel, melyeket az adenin nukleotidok szintje is tükrözni képes. Elemzésünk során azonban egy ezzel ellentétes tendenciát is találtunk: az ADP magasabb szintje az Aktív társas elkerülés alacsonyabb fokával mutatott összefüggést.

Következő lépésben a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek koncentrációját vizsgáltuk meg a humán szérumban és az egér plazma mintákban. Jelentősen megemelkedett IL-6, IL-10 és IL-12 szinteket figyeltünk meg mind szkizofrén betegekben, mind PCP-vel kezelt egerekben. A pro-, és az anti-inflammatorikus hálózatok aktiválódása egyaránt összhangban van a korábbi vizsgálatok eredményeivel (152). További egyezés a két vizsgálat között, hogy sem a humán, sem az egér TNF- $\alpha$  és IL-8 szintje nem különbözött a megfelelő kontrolltól, míg eltérő módon az IL-1 $\beta$  szérumszintje csak a szkizofrén betegek csoportjában, míg az IL-17 szintje csak a PCP-kezelt egerekben emelkedett meg. Ezek az eredmények nemcsak összhangban állnak a szkizofréniában megfigyelhető megnövekedett gyulladáshoz kapcsolódó citokin-szintekre vonatkozó korábbi tanulmányokkal (153-155), de még inkább hangsúlyozzák az IL-1 $\beta$ , az IL-6, IL-10 és az IL-12 szerepét.

Miller és mtsai. (2011) felvetették, hogy az IL-1 $\beta$ , IL-6 és TGF- $\beta$  a szkizofréniában állapot-jellegű, azaz „state” markereiként funkcionálhatnak, mivel azt találták, hogy ezek az akut pszichotikus epizódok során megemelkednek, majd az antipszichotikus kezelés hatására normalizálódnak. Ezzel szemben az IL-12-t, az IFN- $\gamma$ -t, a TNF- $\alpha$ -t és az sIL-2R-t állandó, vonás-jelleggel fennálló, „trait” markerként definiálták, mivel szintjük nemcsak

a betegség akut fellángolásai alatt, de az antipszichotikus kezelést követően is emelkedett maradt. Ami az antipszichotikus kezelést illeti, a mi egérmodellünkben tapasztaltakhoz hasonlóan, az IL-6 szintje egyéb vizsgálatok során mind az egerekben, mind gyógyszer-naív első epizódos betegekben csökkent a risperidon kezelés hatására (156, 157). Ez a jelenség nem meglepő, hiszen ezen atípusos antipszichotikum gyulladást megelőző, illetve csökkentő hatását számtalanszor demonstrálták már (158, 159). Ezenkívül, a korábbi tanulmányokkal (53, 160) szintén összhangban, a gyulladás akut fázisú markere, a CRP szintje is magasabb volt a szkizofrén betegek vérében, mint az egészséges kontrollokéban.

A szakirodalomban sok, egymásnak ellentmondó eredmény található a citokin-szintek és a tünet-intenzitás kapcsolatát illetően (155, 161). Éppen ezért, vizsgálatunk során nemcsak e gyulladós markerek szintjét mértük fel, hanem a pszichopatológiával való kapcsolatukat is. Annak ellenére, hogy a pozitív, negatív és általános tüneteket értékelő PANSS alsókálák összpontszáma és az interleukin-szintek között nem találtunk szignifikáns összefüggést, az egyes tételekkel való kapcsolatuk mégis egy koherens mintázatot rajzol ki. Azok a betegek, akik magasabb szintű Feszültséget és Depressziót tapasztaltak a vizsgálat idején, emelkedett IL-1 $\beta$ , IL-12 és TNF- $\alpha$  szinteket mutattak, míg a Deorientáció és a Gyenge figyelem hangsúlyosabb jelenléte megnövekedett IL-6-tal és IL-8-cal járt együtt. Az IL-6 akkor is magasabb koncentrációban volt jelen, amikor a betegek nehézségeket tapasztaltak gondolataik összeszervezésében, asszociációik fellazultak és gyakran irrelevanciák, inkonzisztenciák jelentek meg gondolkodási folyamat során. Tovább növeli eredményeink konzisztens mivoltát, hogy a két elsőként említett tétel, a feszültség és a depresszió, a Montgomery-Asberg Depresszióértékelő Skála részét is képezi, melynek összpontszáma pozitív korrelációt mutat az IL-1 $\beta$  szintjeivel. Mindezen adatok a korábbiakkal is egyetértésben állnak, hiszen a depresszió, illetve a negatív tünetek gyulladós markerekkel való kapcsolatát már több alkalommal is kimutatták (162-165). Különböző humán betegcsoportok és rágcsálók körében végzett képalkotó-eljárásokat alkalmazó tanulmányok olyan gyulladós folyamatokról számoltak be, amelyek az anhedónia-szerű viselkedéshez, illetve a jutalom-szabályozó rendszer változásaihoz kapcsolódnak (166-168). A pszichózis kialakulására magas kockázatnak kitett személyek vizsgálata során Goldsmith és mtsai. azt találták, hogy a kiindulási, alap TNF-szint előre jelezheti a későbbi negatív tünetek kialakulását,



függetlenül az akkor meglévő depressziótól vagy depresszióra való hajlamtól (54). Az anti-inflammatórikus IL-10 magasabb szintje a Gondolati elmerülés alacsonyabb fokával társult, ami összhangban van a Dahan és mtsai által végzett vizsgálat eredményeivel, melyben szintén negatív korrelációt találtak az IL-10 és a szkizofrénia tüneteinek súlyossága között (153). Az IL-10-el való kezelést, illetve magát a gén meglétét állatkísérletek során is meghatározónak találták az LPS-által kiváltott betegségviselkedés tüneteinek (csökkent lokomotoros aktivitás és élelemkeresés, társas visszahúzódás) gátlásában, valamint a munkamemóriában tapasztalt nehézségek enyhítésében (169, 170). Egy közelmúltban, egereken végzett kísérlet során pedig kimutatták, hogy a tanult tehetetlenséggel modellezett depresszióban az IL-10-el történő intranazális kezelés olyan kognitív készségek javulását idézte elő, mint a tanulás és a memória (171).

Az elmúlt években több tanulmány is intenzíven foglalkozott a gyulladáso markerek, a P2X7 receptor és a szkizofréniaával összefüggő viselkedéses mintázatok kapcsolatának vizsgálatával (136, 137). Tudomásunk szerint azonban ez az első olyan tanulmány, amely a szolúbilis P2X7R koncentrációját vizsgálta humán és egérmintákban, pszichiátriai zavarral összefüggésben. Annak ellenére, hogy nem találtunk különbséget e mutatót illetően a csoportok között, korábbi vizsgálatok szignifikánsan emelkedett szinteket találtak súlyos szomatikus betegségekben szenvedő alanyoknál, egészséges társaikkal összevetve (172-174). Mindazonáltal, rendelkezésre állnak bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy a P2X7R stimulációja hozzájárul a viselkedési szenzibilizációhoz, és hogy a receptor gátlása képes enyhíteni, vagy teljesen megakadályozni a pszichotikus jellegű motoros aktivációt állatkísérletes vizsgálatokban, ami összefüggésben állhat a központi P2X7 receptorok részvételével (97, 136, 137).

Ahogy az már korábban is tárgyaltuk, az immunológiai markerek és a kapcsolódó jelátviteli molekulák vérben cirkuláló szintjeit szinte minden esetben módosulnak találják szkizofrénia fennállása esetén. Ez a megfigyelés nemcsak egérmodellekben (175, 176), korábbi kezeléstől mentes, első pszichotikus epizódban szenvedő betegeknél (177), illetve akut relapszussal küzdő betegeknél (178) jelenik meg, hanem olyan személyeknél is, akiknél klinikailag nagy a kockázata a későbbi pszichózis kialakulásának (54, 179). Ezen felül azt is kimutatták, hogy gyermekkorban, évekkel a pszichózis megjelenése előtt mért, magasabb IL-6 szint összefüggésben áll a korai

felnőttkorban kialakuló pszichotikus tünetekkel (180). Ezek alapján látható, hogy e mutatók lehetséges eszközök lehetnek arra, hogy a jövőben diagnosztikai, prognosztikai és terápiás biomarkerként használjuk fel őket. Míg a pszichiátria területén továbbra is a klinikai interjúk képezik a diagnózisalkotás alapját, emellett a klinikusok rutinszerűen alkalmaznak különféle olyan megközelítéseket is, mint az agyi képalkotó eljárások és a pszichológiai tesztek, ezért nem minden esetben egyértelmű, hogy egy vérvizsgálat milyen plusz információkkal szolgálhatna (60). Ezek alapján tehát a biomarkerek azonosításának, kutatásának legnagyobb ígérete talán nem is a diagnosztizálás segítésében, sokkal inkább a prognosztizálásban és/vagy a gyógyszerelésre adott reakciók előrejelzésében rejlik (59). Az a képesség, hogy meg tudjuk jósolni és azonosítani tudjuk még a prodróma előtt vagy közben, hogy kinél fog kialakulni a betegség, rendkívüli mértékben hasznos lenne a betegek számára. Amennyiben képesek lennénk a lehető legkorábban diagnosztizálni a szkizofréniát, jelentősen lerövidülne a kezeletlen pszichózis időtartama, amely nemcsak a betegség általános jobb kimenetelével jár, de megakadályozhatja a felesleges kezeléseket és a (helytelen) diagnózis miatt átélt stigmatizációt is (60, 63).

A szakirodalomban alaposan dokumentálták a komorbid szomatikus betegségek korábbi megjelenését és magasabb prevalenciáját szkizofréniában (11, 12); melyek közül leggyakrabban szív- és érrendszeri betegségek (13, 14), magas vérnyomás (15) és metabolikus szindróma (16) sújtja a betegeket. Jelen vizsgálatunkban is ugyanez a tendencia figyelhető meg, hiszen a fent említett szomatikus betegségek előfordulási aránya jóval magasabb volt a betegek körében, mint az egészséges kontrollszemélyeknél. A statisztikai elemzés során kimutattuk, hogy a CRP és az IL-6 szintje szignifikánsan megemelkedett, amennyiben a résztvevők szív-és érrendszeri betegségben (is) szenvedtek, az IL-8 szintje pedig az endokrin-metabolikus betegség jelenlétében volt magasabb. Az utóbbi években számos kutatás mutatott rá arra, hogy a gyulladási folyamatok egyaránt hozzájárulhatnak a metabolikus/kardiovaszkuláris rendellenességekhez és a pszichiátriai zavarokhoz is (15, 181). Ezt tetézendő, e szomatikus betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek közül több is bizonyítottan hatással lehet a gyulladási markerek szintjére. Többek között a kardiovaszkuláris betegségek terápiajában használt béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók és ACE-gátlók is csökkentik a gyulladást a szervezetben (182-185). Az ugyanakkor továbbra sem

teljesen világos, hogy az emelkedett gyulladásoz mediátorok okai, közvetítói, következményei vagy csak egyszerű kísérőjelenségei a pszichiátriai zavaroknak és azok kezelésének. Mindezek ellenére, amint az egérmodellünkből egyértelműen kiderül, a szóban forgó gyulladás szomatikus betegségek és egyéb gyógyszerek hiányában is a humán mintákban látható mintázathoz igen hasonló formában volt jelen, vagyis a gyulladásoz mediátorok és a viselkedési tünetek közvetlenebb összefüggéseire utal.

Mivel a biomarkerkutatás - kimondottan, amikor az molekuláris markerekre irányul - főként a perifériás szövetek vizsgálatán alapul, nagyon fontos megvizsgálni, hogy a periférián mért purinok és gyulladásoz markerek milyen mértékben tükrözhetik a központi idegrendszerben zajló folyamatokat, illetve, hogy esetlegesen hogyan hathatnak azokra. A központi idegrendszer cirkuláló vértől való védelméről, elválasztásáról többek között egy szelektív áteresztőképességgel rendelkező barrier, a vér-agy gát gondoskodik. Ezt a gátat bizonyos anyagok szabadon keresztezhetik, míg mások különféle transzportfolyamatok révén juthatnak át (186). Az egyik lehetséges útvonal, melyen keresztül ezek a markerek átjuthatnak a vér-agy gáton, az az extracelluláris vezikulák (EV-k) útján történő átvitel. Az EV-k legjellemzőbb formái az exoszómák, amelyeket különféle sejtípusok bocsátanak ki, és olyan testnedvekben található meg, mint a vér, a cerebrospinális folyadék, a nyál és a vizelet (187). Az exoszómák képesek úgy átjutni a vér-agy gáton, hogy mindeközben a tartalmuk, például fehérjék, lipidek vagy nukleinsavak aktív marad (188, 189). Egy közelmúltban, rágcsálókön végzett vizsgálat megállapította, hogy egy, az agyszövetben szelektíven expresszáló, fluoreszcensen megjelölt fehérje kisméretű extracelluláris vezikulákban megtalálható a vérben is, mely egy igen fontos bizonyíték arra, hogy az exoszómák által az agy sikeresen kommunikál a perifériára (190). Egy metaanalízisben Wang és Miller (2018) arról számolt be, hogy a cerebrospinális folyadékban mért, módosult citokin-szintek összhangban vannak a perifériás vérben bekövetkezett változásokkal, különösen a szkizofréniában szenvedő betegek esetében. Nevezetesen, a kontrollokhoz képest megemelkedett IL-1 $\beta$ , IL-6 és IL-8 szinteket találtak a szkizofrén betegek vérében és gerincvelői folyadékjában egyaránt (55). Hasonlóképpen, egy korábbi tanulmány is megállapította, hogy az IL-6 gerincvelői folyadékban mért szintjei szignifikánsan korreláltak a vérkeringésben lévővel (191).

Végezetül, említést kell tennünk vizsgálatunk limitációiról is. Humán mintánk mérete viszonylag kicsinek mondható, hiszen érthető módon nem minden beteg egyezett

bele egy plusz vérvételbe és pszichológiai vizsgálatba a kórházba szállításuk másnapján. Emellett, vizsgálatunk a mért paramétereket és tüneteket csak a betegség egy adott pontján mérte fel, valamint mintáink mindegyike csak a perifériáról származik. Ezen korlátok kiküszöbölésének érdekében mindenképpen érdemes lenne nagyobb mintaelemszámmal egy longitudinális, utánkövetéses vizsgálat során feltárni az itt bemutatott biológiai és pszichológiai paraméterek változásait a betegség különböző stádiumain keresztül, amely választ adhat arra a kérdésre is, hogy pontosan mi a kapcsolat az emelkedett purin/gyulladásos mediátor szintek és az akut relapszus között. Eredményeink további validálása és alátámasztása érdekében szkizofrén betegek agyának post-mortem vizsgálata is fontos lenne. Állatkísérletünkben az egereknek adott risperidon 0.3 mg/kg dózisban nagymértékben gátolta a motoros aktivitást is, ami feltehetően a többi mért viselkedési hatást is beárnyékolta. Ezért jövőbeni kísérleteinkben mindenképpen érdemes lenne alacsonyabb dózis alkalmazásával is megvizsgálni a kérdéskört.

Mindent összevetve tehát látható, a P2X7R és a szkizofrénia patomechanizmusának kapcsolatában még számos tisztázatlan kérdés vár megválaszolásra, azonban a purinerg rendszer határozottan egy kiemelkedő kutatási területet képvisel a pszichiátriai betegségek molekuláris alapjainak jövőbeli és mélyebb megismerésében. Munkánk bizonyítékot szolgáltat arra, hogy a vér purinjainak és gyulladásos markereinek kimutatása jelentős potenciált rejthet magában, mint jövőbeli diagnosztikai, prognosztikai eszköz, amely képes lehet a szkizofrénia korai stádiumban történő diagnosztizálására és a megfelelő terápiás opciók megválasztására. A munkánk során összegyűjtött adatok jó alapot és viszonyítási pontot nyújthatnak ezeknek a jövőbeli kutatásoknak.

## 7. KÖVETKEZTETÉSEK

Munkám során a szkizofrénia új, potenciális biomarkereinek azonosítását tűztük ki célul, melynek érdekében egy fordított transzlációs megközelítést alkalmaztunk: először egy humán beteg –és kontroll populációt vizsgáltunk meg, majd a szkizofrénia PCP-indukálta állatmodelljével egereket. Vizsgálataink alkalmával a fentiekén túl, elsősorban a purinerg P2X7 receptor szkizofrénia patomechanizmusában való közreműködésére kerestünk bizonyítékokat, a receptor aktivációjában kulcsfontosságú szerepet betöltő adenin nukleotidokon keresztül. Továbbá, ugyanilyen fontosnak tartottuk e purinok szintjének pszichopatológiával való összefüggéseit is feltárni. Ezek mellett a receptor aktivációjának következményeképpen létrejövő gyulladást hat citokin koncentrációjának mérésével vizsgáltuk meg, melyek tünetek súlyosságával való kapcsolatára ugyancsak kíváncsiak voltunk. Jelen dolgozatban részletesen bemutattam mind a szkizofrénia, mind a purinerg jelátvitel szakirodalmi hátterét, valamint e két terület találkozásának legfontosabb eredményeit és a még megválaszolásra váró kérdéseit. Az alábbi néhány pontban összefoglalom azokat az új eredményeket, melyeket vizsgálataink során tártunk fel és az ezekből fakadó következtetéseket:

1. Munkánk egyik legjelentősebb novumának az adenin nukleotidok és az adenzin szintjének vizsgálatát tartjuk a szkizofrénia vonatkozásában, mivel erre irányuló kutatás tudomásunk szerint eddig még nem történt. Eredményeinkből látható, hogy a szkizofrén betegek vérében egyértelműen megemelkedett mindhárom vizsgált purin (ATP, ADP, ADO) koncentrációja, mely adatokat (az ADO kivételével) állatmodellünkben is reprodukálni tudtunk. Ezen eredmények alapján úgy véljük, e vegyületek akár a pszichiátriai zavarok új, potenciális diagnosztikai, prognosztikai biomarkerei is lehetnek, valamint jelen adataink hasznos alapot biztosíthatnak a jövőbeli, e területre irányuló vizsgálatoknak.

2. Kutatásunk másik legfontosabb újdonsága, hogy kimutattuk: a purinok szintje összefügg egyes tünetek erősségével. A szóban forgó tünet, az ítélet és belátás hiánya számos egyéb dimenziót hordoz magában, a gyengébb mentalizációs készségektől kezdve az együttműködésre való kisebb hajlandóságon át, egészen a többi tünet intenzitásának befolyásolásáig, mely komplex jelenségeket e tüneten keresztül eredményeink szerint az ATP és az ADP szintje reflektálni képes.

3. Pszichiátriai zavarok vonatkozásában elsőként vizsgáltunk meg a P2X7 receptor koncentrációját humán és rágcsáló vérmintákban, azonban eredményeink alapján úgy tűnik, a receptor szintjét nem befolyásolja a mentális státusz, egyik általunk vizsgált populációban sem. Ennek ellenére azonban az, hogy az adenin nukleotidok és az adenosin jelentősen megemelkedett a betegek vérében, közvetetten, de a purinreceptorok széles körű aktiválódására utal.

4. Korábbi tanulmányokkal összhangban, jelen vizsgálat során is sikerült demonstrálni a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek emelkedett szintjét szkizofrén betegek és PCP-kezelésben részesült egerek vérében. Emellett, a humán oldalon a gyulladás egyik legfontosabb markerének, a CRP-nek a szintjét is jelentős mértékben magasabbnak találtuk a betegpopuláció mintáiban. Ezen eredmények nem csak tovább erősítik a szkizofréniában jelen lévő markáns gyulladásra vonatkozó korábbi szakirodalmi adatokat, de még inkább kihangsúlyozzák az IL-1 $\beta$ , az IL-6, IL-10 és az IL-12 szerepét, így a bennük rejlő esetleges prognosztikai, diagnosztikai lehetőségeket is.

5. A citokinek és a tünetintenzitás korreláció-vizsgálata során sikerült egy jellegzetes mintázatot azonosítanunk, melyben több citokin emelkedett szintje ugyanazon tünetek intenzívebb jelenlétével társul. Az összes, általunk vizsgált gyulladáshoz kapcsolódó citokin kapcsolatban áll többek között a feszültség és a depresszió, vagy a dezorientáció és a gyenge figyelem domináns fennállásával. Ezek közül az első két tétel a Montgomery-Asberg Depresszióértékelő Skálában is megjelenik, melynek összpontszáma pozitív korrelációt mutat az IL-1 $\beta$  szintjeivel. Ezek az eredmények alátámasztják és kibővítik a korábbi kutatások azon feltárásait, miszerint a depresszióra, és a negatív tünetekre jellemző karakterjegyek kapcsolatban állnak a gyulladáshoz kapcsolódó markerekkel.

## 8. ÖSSZEFOGLALÁS

A pszichiátriai zavarok prognosztikájának és diagnosztizálásának objektív, biológiai markerekkel történő alátámasztása egyelőre nem megoldott. Emellett, a szkizofrénia negatív és kognitív tüneteinek kezelésére sem állnak rendelkezésre olyan antipszichotikumok, melyek széles körben, jó eséllyel képesek enyhülését eredményezni. Amennyiben sikerülne e problémákat megoldani, a betegek életminősége rendkívüli mértékben javulhatna. Az elmúlt évtizedek során a szkizofrénia neuroimmun hipotézise egyre jobban körvonalazódik. A purinerg neurotranszmisszió, ezen belül pedig kimondottan a P2X7 receptor szerepe számos pszichiátriai és neurodegeneratív kórkép patomechanizmusában felvetődött már, ugyanakkor a szkizofrénia molekuláris hátterének vonatkozásában még kevés vizsgálat történt.

Jelen munkánk célja új, potenciális purinerg/gyulladásos biomarkerek azonosítása volt, a szkizofrénia vonatkozásában. Annak érdekében, hogy minél pontosabb képet kapjunk a vérben keringő purinok, gyulladásos markerek és a P2X7 receptor koncentrációjáról, és ezeknek a szkizofrénia tüneteivel való kapcsolatáról, a szkizofrén beteg és egészséges kontroll populációval végzett vizsgálat mellett egy olyan állatkísérlettel is megerősítettük a fenti markerek potenciális szerepét, amely a szkizofrénia akut relapszusát volt hivatott modellezni.

Eredményeink alapján összességében elmondható, hogy habár a szolúbilis P2X7R szintjében a vizsgálat egyik oldalán sem mutatkozott különbség az egyes csoportok között, a purinok mindkét vizsgálatban egybehangzóan, markánsan emelkedett szérum/plazma szintjei mégis a keringő immunsejteken expresszáldó, a gyulladásos válasz szabályozásában szerepet játszó különféle purinreceptorok széles körű aktiválódását jelzik. Láthattuk, hogy mindkét vizsgált adenin nukleotid magasabb koncentrációja gyengébb betegségbelátással társult; illetve hogy a gyulladásos markerek jelentősen megemelkedtek mindkét vizsgálatunkban. A citokinek és a tünetsúlyosság összefüggéseit illetően érdekes mintázat rajzolódott ki: több gyulladásos citokin magasabb koncentrációja ugyanazon, a negatív tünetekre és depresszióra jellemző karakterjegyek intenzívebb jelenlétével társul.

## 9. SUMMARY

Underpinning the prognosis and diagnosis of psychiatric disorders with objective and biological markers is not yet feasible. In addition, there are no antipsychotics available to treat satisfactorily the negative and cognitive symptoms of the disorder, which could bring relief with a good chance. Provided that these problems could be addressed, patients' quality of life could be greatly improved. During the research of the last decades, the neuroimmune hypothesis of schizophrenia is becoming more and more outlined. The role of purinergic neurotransmission, and in particular the P2X7 receptor, has been suggested in the pathomechanisms of many psychiatric and neurodegenerative diseases, however, still, only a few studies attempted to elucidate the molecular background of schizophrenia.

The aim of our present work was to identify new, potential purinergic/inflammatory biomarkers for schizophrenia. In order to obtain an accurate knowledge of the concentrations of circulating purines, inflammatory markers, and P2X7 receptor in the blood, and their relationship to the symptoms of schizophrenia, we conducted a human study with a schizophrenic and healthy control population, and we also confirmed the potential role of the above markers in an animal experiment designed to model the acute relapse of schizophrenia.

Our results suggest, that although the levels of soluble P2X7R did not differ in the blood samples of patients and controls, either in the plasma samples from the animal experiment, markedly elevated serum levels of purines still activate a wide range of purine receptors expressed on circulating immune cells involved in the regulation of the inflammatory response. Higher concentrations of both studied adenine nucleotides were associated with impaired insight and unrealistic short- and long-term planning in schizophrenic patients. Elevated levels of inflammatory markers were detected in the blood of both schizophrenic and PCP-treated mice, and CRP levels were significantly higher in the former population compared to controls. An interesting pattern has emerged regarding the relationship between cytokines and symptom severity: higher concentrations of several inflammatory cytokines are associated with the more intense presence of the character typical of negative symptoms and depression.



## 10. IRODALOMJEGYZÉK

1. Comer RJ. A lélek betegségei - Pszichopatológia. Osiris, Budapest, 2008.
2. Tringer L. A pszichiátia tankönyve. Semmelweis, Budapest, 2019.
3. Arciniegas DB. (2015) Psychosis. Continuum (Minneapolis Minn), 21: 715-736.
4. Marder SR, Cannon TD. (2019) Schizophrenia. N Engl J Med, 381: 1753-1761.
5. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, O'Donovan M, Correll CU, Kane JM, van Os J, Insel TR. (2015) Schizophrenia. Nat Rev Dis Primers, 1: 15067.
6. Herold R, Tényi T, Simon M, Trixler M, Fekete S. Szkizofrénia, szkizotípiás és paranoid kórképek. In: Németh A (szerk.), A pszichiátia rövidített kézikönyve. Medicina, Budapest, 2013: 239-262.
7. Seidman LJ, Mirsky AF. (2017) Evolving Notions of Schizophrenia as a Developmental Neurocognitive Disorder. J Int Neuropsychol Soc, 23: 881-892.
8. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. (2020) Schizophrenia-An Overview. JAMA Psychiatry, 77: 201-210.
9. Vita A, Bartalati S. (2018) Recovery from schizophrenia: is it possible? Curr Opin Psychiatry, 31: 246-255.
10. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, Veijola J, Miettunen J. (2013) A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. Schizophr Bull, 39: 1296-1306.
11. Bitter I, Czobor P, Borsi A, Fehér L, Nagy BZ, Bacskai M, Rakonczai P, Hegyi R, Németh T, Varga P, Gimesi-Országh J, Fadgyas-Freyler P, Sermon J, Takács P. (2017) Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study. Eur Psychiatry, 45: 97-103.
12. Mitchell AJ, Malone D. (2006) Physical health and schizophrenia. Curr Opin Psychiatry, 19: 432-437.
13. Newcomer JW, Hennekens CH. (2007) Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. JAMA, 298: 1794-1796.
14. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. (2012) Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. Curr Opin Psychiatry, 25: 83-88.

15. Leonard BE, Schwarz M, Myint AM. (2012) The metabolic syndrome in schizophrenia: is inflammation a contributing cause? *J Psychopharmacol*, 26: 33-41.
16. Holt RI, Bushe C, Citrome L. (2005) Diabetes and schizophrenia 2005: are we any closer to understanding the link? *J Psychopharmacol*, 19: 56-65.
17. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. (2017) Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 4: 295-301.
18. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. (2018) Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*, 23.
19. Kane JM, Agid O, Baldwin ML, Howes O, Lindenmayer JP, Marder S, Olfson M, Potkin SG, Correll CU. (2019) Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 80.
20. Correll CU, Schooler NR. (2020) Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 16: 519-534.
21. Mosolov PA, Yaltonskaya PA. (2021) Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*.
22. Patel R, Jayatilleke N, Broadbent M, Chang CK, Foskett N, Gorrell G, Hayes RD, Jackson R, Johnston C, Shetty H, Roberts A, McGuire P, Stewart R. (2015) Negative symptoms in schizophrenia: a study in a large clinical sample of patients using a novel automated method. *BMJ Open*, 5: e007619.
23. Organization WH. ICD-11: International classification of diseases (11th revision). 2019.
24. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. American Psychiatric Association, Arlington, VA, 2013.
25. van Os J, Kenis G, Rutten BP. (2010) The environment and schizophrenia. *Nature*, 468: 203-212.
26. Stilo SA, Murray RM. (2019) Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*, 21: 100.

27. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveise R, Lataster T, Viechtbauer W, Read J, van Os J, Bental RP. (2012) Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull*, 38: 661-671.
28. Byrne M, Agerbo E, Eaton WW, Mortensen PB. (2004) Parental socio-economic status and risk of first admission with schizophrenia- a Danish national register based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 39: 87-96.
29. van de Leemput J, Hess JL, Glatt SJ, Tsuang MT. (2016) Genetics of Schizophrenia: Historical Insights and Prevailing Evidence. *Adv Genet*, 96: 99-141.
30. Javidfar B, Park R, Kassim BS, Bicks LK, Akbarian S. (2017) The epigenomics of schizophrenia, in the mouse. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 174: 631-640.
31. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. (2012) Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol*, 3: 195.
32. Abi-Dargham A, Meyer JM. (2014) Schizophrenia: the role of dopamine and glutamate. *J Clin Psychiatry*, 75: 274-275.
33. Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH, Buckley P. (2013) Prenatal inflammation and neurodevelopment in schizophrenia: a review of human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 42: 92-100.
34. Kneeland RE, Fatemi SH. (2013) Viral infection, inflammation and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 42: 35-48.
35. Kindler J, Lim CK, Weickert CS, Boerrigter D, Galletly C, Liu D, Jacobs KR, Balzan R, Bruggemann J, O'Donnell M, Lenroot R, Guillemin GJ, Weickert TW. (2020) Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 25: 2860-2872.
36. Koola MM, Praharaj SK, Pillai A. (2019) Galantamine-Memantine Combination as an Antioxidant Treatment for Schizophrenia. *Curr Behav Neurosci Rep*, 6: 37-50.

37. Na KS, Jung HY, Kim YK. (2014) The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 48: 277-286.
38. Marques TR, Ashok AH, Pillinger T, Veronese M, Turkheimer FE, Dazzan P, Sommer IEC, Howes OD. (2019) Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of. *Psychol Med*, 49: 2186-2196.
39. Buckley PF. (2019) Neuroinflammation and Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*, 21: 72.
40. Yang AC, Tsai SJ. (2017) New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci*, 18.
41. Lieberman A, Stroup S, Perkins D. A szkizofrénia tankönyve. Lélekben Otthon Kft, Budapest, 2006: 201-202.
42. Brasso C, Giordano B, Badino C, Bellino S, Bozzatello P, Montemagni C, Rocca P. (2021) Primary Psychosis: Risk and Protective Factors and Early Detection of the Onset. *Diagnostics (Basel)*, 11.
43. Pouget JG. (2018) The Emerging Immunogenetic Architecture of Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 44: 993-1004.
44. Pardiñas AF, Holmans P, Pocklington AJ, Escott-Price V, Ripke S, Carrera N, Legge SE, Bishop S, Cameron D, Hamshere ML, Han J, Hubbard L, Lynham A, Mantripragada K, Rees E, MacCabe JH, McCarroll SA, Baune BT, Breen G, Byrne EM, Dannlowski U, Eley TC, Hayward C, Martin NG, McIntosh AM, Plomin R, Porteous DJ, Wray NR, Caballero A, Geschwind DH, Huckins LM, Ruderfer DM, Santiago E, Sklar P, Stahl EA, Won H, Agerbo E, Als TD, Andreassen OA, Bækvad-Hansen M, Mortensen PB, Pedersen CB, Børghlum AD, Bybjerg-Grauholm J, Djurovic S, Durmishi N, Pedersen MG, Golimbet V, Grove J, Hougaard DM, Mattheisen M, Molden E, Mors O, Nordentoft M, Pejovic-Milovancevic M, Sigurdsson E, Silagadze T, Hansen CS, Stefansson K, Stefansson H, Steinberg S, Tosato S, Werge T, Collier DA, Rujescu D, Kirov G, Owen MJ, O'Donovan MC, Walters JTR, Consortium G, Consortium C. (2018) Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nat Genet*, 50: 381-389.

45. Consortium SWGotPG. (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511: 421-427.
46. Gill M, Donohoe G, Corvin A. (2010) What have the genomics ever done for the psychoses? *Psychol Med*, 40: 529-540.
47. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, Bryois J, Chen CY, Dennison CA, Hall LS, Lam M, Watanabe K, Frei O, Ge T, Harwood JC, Koopmans F, Magnusson S, Richards AL, Sidorenko J, Wu Y, Zeng J, Grove J, Kim M, Li Z, Voloudakis G, Zhang W, Adams M, Agartz I, Atkinson EG, Agerbo E, Al Eissa M, Albus M, Alexander M, Alizadeh BZ, Alptekin K, Als TD, Amin F, Arolt V, Arrojo M, Athanasiu L, Azevedo MH, Bacanu SA, Bass NJ, Begemann M, Belliveau RA, Bene J, Benyamin B, Bergen SE, Blasi G, Bobes J, Bonassi S, Braun A, Bressan RA, Bromet EJ, Bruggeman R, Buckley PF, Buckner RL, Bybjerg-Grauholm J, Cahn W, Cairns MJ, Calkins ME, Carr VJ, Castle D, Catts SV, Chambert KD, Chan RCK, Chaumette B, Cheng W, Cheung EFC, Chong SA, Cohen D, Consoli A, Cordeiro Q, Costas J, Curtis C, Davidson M, Davis KL, de Haan L, Degenhardt F, DeLisi LE, Demontis D, Dickerson F, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Duan J, Ducci G, Dudbridge F, Eriksson JG, Fañanás L, Faraone SV, Fiorentino A, Forstner A, Frank J, Freimer NB, Fromer M, Frustaci A, Gadelha A, Genovese G, Gershon ES, Giannitelli M, Giegling I, Giusti-Rodríguez P, Godard S, Goldstein JI, González Peñas J, González-Pinto A, Gopal S, Gratten J, Green MF, Greenwood TA, Guillin O, Gülöksüz S, Gur RE, Gur RC, Gutiérrez B, Hahn E, Hakonarson H, Haroutunian V, Hartmann AM, Harvey C, Hayward C, Henskens FA, Herms S, Hoffmann P, Howrigan DP, Ikeda M, Iyegbe C, Joa I, Julià A, Kähler AK, Kam-Thong T, Kamatani Y, Karachanak-Yankova S, Kebir O, Keller MC, Kelly BJ, Khrunin A, Kim SW, Klovins J, Kondratiev N, Konte B, Kraft J, Kubo M, Kučinskas V, Kučinskiene ZA, Kusumawardhani A, Kuzelova-Ptackova H, Landi S, Lazzeroni LC, Lee PH, Legge SE, Lehrer DS, Lencer R, Lerer B, Li M, Lieberman J, Light GA, Limborska S, Liu CM, Lönnqvist J, Loughland CM, Lubinski J, Luykx JJ, Lynham A, Macek M, Mackinnon A, Magnusson PKE, Maher BS, Maier W, Malaspina D, Mallet J, Marder SR, Marsal S, Martin AR, Martorell L, Mattheisen M, McCarley RW, McDonald C, McGrath JJ, Medeiros H, Meier S, Melegh B,

Melle I, Mesholam-Gately RI, Metspalu A, Michie PT, Milani L, Milanova V, Mitjans M, Molden E, Molina E, Molto MD, Mondelli V, Moreno C, Morley CP, Muntané G, Murphy KC, Myin-Germeys I, Nenadić I, Nestadt G, Nikitina-Zake L, Noto C, Nuechterlein KH, O'Brien NL, O'Neill FA, Oh SY, Olincy A, Ota VK, Pantelis C, Papadimitriou GN, Parellada M, Paunio T, Pellegrino R, Periyasamy S, Perkins DO, Pfulmann B, Pietiläinen O, Pimm J, Porteous D, Powell J, Quattrone D, Quested D, Radant AD, Rampino A, Rapaport MH, Rautanen A, Reichenberg A, Roe C, Roffman JL, Roth J, Rothermundt M, Rutten BPF, Saker-Delye S, Salomaa V, Sanjuan J, Santoro ML, Savitz A, Schall U, Scott RJ, Seidman LJ, Sharp SI, Shi J, Siever LJ, Sigurdsson E, Sim K, Skarabis N, Slominsky P, So HC, Sobell JL, Söderman E, Stain HJ, Steen NE, Steixner-Kumar AA, Stögmann E, Stone WS, Straub RE, Streit F, Strengman E, Stroup TS, Subramaniam M, Sugar CA, Suvisaari J, Svrakic DM, Swerdlow NR, Szatkiewicz JP, Ta TMT, Takahashi A, Terao C, Thibaut F, Toncheva D, Tooney PA, Torretta S, Tosato S, Tura GB, Turetsky BI, Üçok A, Vaaler A, van Amelsvoort T, van Winkel R, Veijola J, Waddington J, Walter H, Waterreus A, Webb BT, Weiser M, Williams NM, Witt SH, Wormley BK, Wu JQ, Xu Z, Yolken R, Zai CC, Zhou W, Zhu F, Zimprich F, Atbaşoğlu EC, Ayub M, Benner C, Bertolino A, Black DW, Bray NJ, Breen G, Buccola NG, Byerley WF, Chen WJ, Cloninger CR, Crespo-Facorro B, Donohoe G, Freedman R, Galletly C, Gandal MJ, Gennarelli M, Hougaard DM, Hwu HG, Jablensky AV, McCarroll SA, Moran JL, Mors O, Mortensen PB, Müller-Myhsok B, Neil AL, Nordentoft M, Pato MT, Petryshen TL, Pirinen M, Pulver AE, Schulze TG, Silverman JM, Smoller JW, Stahl EA, Tsuang DW, Vilella E, Wang SH, Xu S, Adolfsson R, Arango C, Baune BT, Belangero SI, Børglum AD, Braff D, Bramon E, Buxbaum JD, Champion D, Cervilla JA, Cichon S, Collier DA, Corvin A, Curtis D, Forti MD, Domenici E, Ehrenreich H, Escott-Price V, Esko T, Fanous AH, Gareeva A, Gawlik M, Gejman PV, Gill M, Glatt SJ, Golimbet V, Hong KS, Hultman CM, Hyman SE, Iwata N, Jönsson EG, Kahn RS, Kennedy JL, Khusnutdinova E, Kirov G, Knowles JA, Krebs MO, Laurent-Levinson C, Lee J, Lencz T, Levinson DF, Li QS, Liu J, Malhotra AK, Malhotra D, McIntosh A, McQuillin A, Menezes PR, Morgan VA, Morris DW, Mowry BJ, Murray RM, Nimgaonkar V, Nöthen MM,

- Ophoff RA, Paciga SA, Palotie A, Pato CN, Qin S, Rietschel M, Riley BP, Rivera M, Rujescu D, Saka MC, Sanders AR, Schwab SG, Serretti A, Sham PC, Shi Y, St Clair D, Stefánsson H, Stefansson K, Tsuang MT, van Os J, Vawter MP, Weinberger DR, Werge T, Wildenauer DB, Yu X, Yue W, Holmans PA, Pocklington AJ, Roussos P, Vassos E, Verhage M, Visscher PM, Yang J, Posthuma D, Andreassen OA, Kendler KS, Owen MJ, Wray NR, Daly MJ, Huang H, Neale BM, Sullivan PF, Ripke S, Walters JTR, O'Donovan MC, Consortium IS, PsychENCODE, Consortium PEI, Consortium S, Consortium SWGotPG. (2022) Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604: 502-508.
48. Moustafa AA, Salama M, Peak R, Tindle R, Salem A, Keri S, Misiak B, Frydecka D, Mohamed W. (2017) Interactions between cannabis and schizophrenia in humans and rodents. *Rev Neurosci*, 28: 811-823.
49. Konopaske GT, Lange N, Coyle JT, Benes FM. (2014) Prefrontal cortical dendritic spine pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*, 71: 1323-1331.
50. Zhou HY, Shi LJ, Shen YM, Fang YM, He YQ, Li HB, Luo XR, Cheung EFC, Chan RCK. (2021) Altered topographical organization of grey matter structural network in early-onset schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 316: 111344.
51. Bennett MR. (2011) Schizophrenia: susceptibility genes, dendritic-spine pathology and gray matter loss. *Prog Neurobiol*, 95: 275-300.
52. Cannon TD, Chung Y, He G, Sun D, Jacobson A, van Erp TG, McEwen S, Addington J, Bearden CE, Cadenhead K, Cornblatt B, Mathalon DH, McGlashan T, Perkins D, Jeffries C, Seidman LJ, Tsuang M, Walker E, Woods SW, Heinssen R, Consortium NAPLS. (2015) Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry*, 77: 147-157.
53. Orsolini L, Sarchione F, Vellante F, Fornaro M, Matarazzo I, Martinotti G, Valchera A, Di Nicola M, Carano A, Di Giannantonio M, Perna G, Olivieri L, De Berardis D. (2018) Protein-C Reactive as Biomarker Predictor of Schizophrenia Phases of Illness? A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol*, 16: 583-606.

54. Goldsmith DR, Haroon E, Miller AH, Addington J, Bearden C, Cadenhead K, Cannon T, Cornblatt B, Mathalon D, McGlashan T, Seidman L, Tsuang M, Woods SW, Walker EF, Perkins DO. (2019) Association of baseline inflammatory markers and the development of negative symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Brain Behav Immun*, 76: 268-274.
55. Wang AK, Miller BJ. (2018) Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. *Schizophr Bull*, 44: 75-83.
56. Bauer IE, Pascoe MC, Wollenhaupt-Aguiar B, Kapczinski F, Soares JC. (2014) Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*, 56: 18-27.
57. Lozupone M, La Montagna M, D'Urso F, Daniele A, Greco A, Seripa D, Logroscino G, Bellomo A, Panza F. (2019) The Role of Biomarkers in Psychiatry. *Adv Exp Med Biol*, 1118: 135-162.
58. Takesada M, Miyamoto E, Kakimoto Y, Sano I, Kaneko Z. (1965) Phenolic and indole amines in the urine of schizophrenics. *Nature*, 207: 1199-1200.
59. Pinto JV, Moulin TC, Amaral OB. (2017) On the transdiagnostic nature of peripheral biomarkers in major psychiatric disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 83: 97-108.
60. Weickert CS, Weickert TW, Pillai A, Buckley PF. (2013) Biomarkers in schizophrenia: a brief conceptual consideration. *Dis Markers*, 35: 3-9.
61. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S, Amminger P, Allott K, Berk M, Lavoie S, Pantelis C, Yung A, Wood S, Hickie I. (2014) Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry*, 13: 211-223.
62. Mohammadi A, Rashidi E, Amooeian VG. (2018) Brain, blood, cerebrospinal fluid, and serum biomarkers in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 265: 25-38.
63. Chan MK, Krebs MO, Cox D, Guest PC, Yolken RH, Rahmoune H, Rothermundt M, Steiner J, Leweke FM, van Beveren NJ, Niebuhr DW, Weber NS, Cowan DN, Suarez-Pinilla P, Crespo-Facorro B, Mam-Lam-Fook C, Bourgin J, Wenstrup RJ, Kaldate RR, Cooper JD, Bahn S. (2015) Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset. *Transl Psychiatry*, 5: e601.



64. Tomasik J, Rahmoune H, Guest PC, Bahn S. (2016) Neuroimmune biomarkers in schizophrenia. *Schizophr Res*, 176: 3-13.
65. Korth C, Fangerau H. (2020) Blood tests to diagnose schizophrenia: self-imposed limits in psychiatry. *Lancet Psychiatry*, 7: 911-914.
66. Qin XY, Wu HT, Cao C, Loh YP, Cheng Y. (2017) A meta-analysis of peripheral blood nerve growth factor levels in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 22: 1306-1312.
67. Lee BH, Hong JP, Hwang JA, Ham BJ, Na KS, Kim WJ, Trigo J, Kim YK. (2015) Alterations in plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with schizophrenia before and after treatment. *Psychiatry Res*, 228: 95-99.
68. Peng S, Li W, Lv L, Zhang Z, Zhan X. (2018) BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discov Med*, 26: 127-136.
69. Bora E. (2019) Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*, 49: 1971-1979.
70. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. (2005) Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 162: 1785-1804.
71. Kraguljac NV, Anthony T, Morgan CJ, Jindal RD, Burger MS, Lahti AC. (2021) White matter integrity, duration of untreated psychosis, and antipsychotic treatment response in medication-naïve first-episode psychosis patients. *Mol Psychiatry*, 26: 5347-5356.
72. Andrejew R, Oliveira-Giacomelli Á, Ribeiro DE, Glaser T, Arnaud-Sampaio VF, Lameu C, Ulrich H. (2020) The P2X7 Receptor: Central Hub of Brain Diseases. *Front Mol Neurosci*, 13: 124.
73. Winship IR, Dursun SM, Baker GB, Balista PA, Kandratavicius L, Maia-de-Oliveira JP, Hallak J, Howland JG. (2019) An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 64: 5-17.
74. Reisinger S, Khan D, Kong E, Berger A, Pollak A, Pollak DD. (2015) The poly(I:C)-induced maternal immune activation model in preclinical neuropsychiatric drug discovery. *Pharmacol Ther*, 149: 213-226.

75. Meyer U. (2014) Prenatal poly(i:C) exposure and other developmental immune activation models in rodent systems. *Biol Psychiatry*, 75: 307-315.
76. Colucci F, Boulenouar S, Kieckbusch J, Moffett A. (2011) How does variability of immune system genes affect placentation? *Placenta*, 32: 539-545.
77. Moffett A, Loke C. (2006) Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nat Rev Immunol*, 6: 584-594.
78. Mueller BR, Bale TL. (2008) Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci*, 28: 9055-9065.
79. Meyer U, Feldon J, Yee BK. (2009) A review of the fetal brain cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 35: 959-972.
80. Bergdolt L, Dunaevsky A. (2019) Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders. *Prog Neurobiol*, 175: 1-19.
81. Arsenault D, St-Amour I, Cisbani G, Rousseau LS, Cicchetti F. (2014) The different effects of LPS and poly I:C prenatal immune challenges on the behavior, development and inflammatory responses in pregnant mice and their offspring. *Brain Behav Immun*, 38: 77-90.
82. Garay PA, Hsiao EY, Patterson PH, McAllister AK. (2013) Maternal immune activation causes age- and region-specific changes in brain cytokines in offspring throughout development. *Brain Behav Immun*, 31: 54-68.
83. Jones CA, Watson DJ, Fone KC. (2011) Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacol*, 164: 1162-1194.
84. Jaaro-Peled H. (2009) Gene models of schizophrenia: DISC1 mouse models. *Prog Brain Res*, 179: 75-86.
85. Li W, Zhou Y, Jentsch JD, Brown RA, Tian X, Ehninger D, Hennah W, Peltonen L, Lönnqvist J, Huttunen MO, Kaprio J, Trachtenberg JT, Silva AJ, Cannon TD. (2007) Specific developmental disruption of disrupted-in-schizophrenia-1 function results in schizophrenia-related phenotypes in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104: 18280-18285.
86. Javitt DC, Sershen H, Hashim A, Lajtha A. (2000) Inhibition of striatal dopamine release by glycine and glycyldodecylamide. *Brain Res Bull*, 52: 213-216.

87. Sams-Dodd F. (1998) Effects of dopamine agonists and antagonists on PCP-induced stereotyped behaviour and social isolation in the rat social interaction test. *Psychopharmacology (Berl)*, 135: 182-193.
88. Sams-Dodd F. (1995) Automation of the social interaction test by a video-tracking system: behavioural effects of repeated phencyclidine treatment. *J Neurosci Methods*, 59: 157-167.
89. Nabeshima T, Ishikawa K, Yamaguchi K, Furukawa H, Kameyama T. (1987) Phencyclidine-induced head-weaving observed in mice after ritanserin treatment. *Eur J Pharmacol*, 139: 171-178.
90. Lee PR, Brady DL, Shapiro RA, Dorsa DM, Koenig JI. (2005) Social interaction deficits caused by chronic phencyclidine administration are reversed by oxytocin. *Neuropsychopharmacology*, 30: 1883-1894.
91. Qiao H, Noda Y, Kamei H, Nagai T, Furukawa H, Miura H, Kayukawa Y, Ohta T, Nabeshima T. (2001) Clozapine, but not haloperidol, reverses social behavior deficit in mice during withdrawal from chronic phencyclidine treatment. *Neuroreport*, 12: 11-15.
92. McLean SL, Neill JC, Idris NF, Marston HM, Wong EH, Shahid M. (2010) Effects of asenapine, olanzapine, and risperidone on psychotomimetic-induced reversal-learning deficits in the rat. *Behav Brain Res*, 214: 240-247.
93. Nagai T, Murai R, Matsui K, Kamei H, Noda Y, Furukawa H, Nabeshima T. (2009) Aripiprazole ameliorates phencyclidine-induced impairment of recognition memory through dopamine D1 and serotonin 5-HT1A receptors. *Psychopharmacology (Berl)*, 202: 315-328.
94. Tanibuchi Y, Fujita Y, Kohno M, Ishima T, Takatsu Y, Iyo M, Hashimoto K. (2009) Effects of quetiapine on phencyclidine-induced cognitive deficits in mice: a possible role of alpha1-adrenoceptors. *Eur Neuropsychopharmacol*, 19: 861-867.
95. Morrow BA, Elsworth JD, Roth RH. (2007) Repeated phencyclidine in monkeys results in loss of parvalbumin-containing axo-axonic projections in the prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*, 192: 283-290.
96. Mao CV, Hori E, Maior RS, Maior R, Ono T, Nishijo H. (2008) A primate model of schizophrenia using chronic PCP treatment. *Rev Neurosci*, 19: 83-89.

97. Krügel U. (2016) Purinergic receptors in psychiatric disorders. *Neuropharmacology*, 104: 212-225.
98. Burnstock G, Campbell G, Satchell D, Smythe A. (1970) Evidence that adenosine triphosphate or a related nucleotide is the transmitter substance released by non-adrenergic inhibitory nerves in the gut. *Br J Pharmacol*, 40: 668-688.
99. Verkhatsky A, Verkhatsky A, Krishtal OA, Burnstock G. (2009) Purinoceptors on neuroglia. *Mol Neurobiol*, 39: 190-208.
100. Fields RD. (2011) Nonsynaptic and nonvesicular ATP release from neurons and relevance to neuron-glia signaling. *Semin Cell Dev Biol*, 22: 214-219.
101. Bhattacharya A, Biber K. (2016) The microglial ATP-gated ion channel P2X7 as a CNS drug target. *Glia*, 64: 1772-1787.
102. Lovatt D, Xu Q, Liu W, Takano T, Smith NA, Schnermann J, Tieu K, Nedergaard M. (2012) Neuronal adenosine release, and not astrocytic ATP release, mediates feedback inhibition of excitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109: 6265-6270.
103. Di Virgilio F. (2007) Liaisons dangereuses: P2X(7) and the inflammasome. *Trends Pharmacol Sci*, 28: 465-472.
104. Sperlágh B, Illes P. (2014) P2X7 receptor: an emerging target in central nervous system diseases. *Trends Pharmacol Sci*, 35: 537-547.
105. Zimmermann H. (2006) Ectonucleotidases in the nervous system. *Novartis Found Symp*, 276: 113-128; discussion 128-130, 233-117, 275-181.
106. Cunha RA. (2001) Regulation of the ecto-nucleotidase pathway in rat hippocampal nerve terminals. *Neurochem Res*, 26: 979-991.
107. Fields RD, Burnstock G. (2006) Purinergic signalling in neuron-glia interactions. *Nat Rev Neurosci*, 7: 423-436.
108. Cheffer A, Castillo ARG, Corrêa-Velloso J, Gonçalves MCB, Naaldijk Y, Nascimento IC, Burnstock G, Ulrich H. (2018) Purinergic system in psychiatric diseases. *Mol Psychiatry*, 23: 94-106.
109. Burnstock G. (2007) Purine and pyrimidine receptors. *Cell Mol Life Sci*, 64: 1471-1483.
110. Cunha RA. (2016) How does adenosine control neuronal dysfunction and neurodegeneration? *J Neurochem*, 139: 1019-1055.

111. Burnstock G. (1997) The past, present and future of purine nucleotides as signalling molecules. *Neuropharmacology*, 36: 1127-1139.
112. North RA. (1996) P2X receptors: a third major class of ligand-gated ion channels. *Ciba Found Symp*, 198: 91-105; discussion 105-109.
113. Barrera NP, Herbert P, Henderson RM, Martin IL, Edwardson JM. (2005) Atomic force microscopy reveals the stoichiometry and subunit arrangement of 5-HT<sub>3</sub> receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102: 12595-12600.
114. Burnstock G. (2011) Introductory overview of purinergic signalling. *Front Biosci (Elite Ed)*, 3: 896-900.
115. Burnstock G, Krügel U, Abbracchio MP, Illes P. (2011) Purinergic signalling: from normal behaviour to pathological brain function. *Prog Neurobiol*, 95: 229-274.
116. Lucae S, Salyakina D, Barden N, Harvey M, Gagne B, Labbe M, Binder EB, Uhr M, Paez-Pereda M, Sillaber I, Ising M, Bruckl T, Lieb R, Holsboer F, Müller-Myhsok B. (2006) P2RX7, a gene coding for a purinergic ligand-gated ion channel, is associated with major depressive disorder. *Hum Mol Genet*, 15: 2438-2445.
117. Barden N, Harvey M, Gagné B, Shink E, Tremblay M, Raymond C, Labbé M, Villeneuve A, Rochette D, Bordeleau L, Stadler H, Holsboer F, Müller-Myhsok B. (2006) Analysis of single nucleotide polymorphisms in genes in the chromosome 12Q24.31 region points to P2RX7 as a susceptibility gene to bipolar affective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B: 374-382.
118. Fuller SJ, Stokes L, Skarratt KK, Gu BJ, Wiley JS. (2009) Genetics of the P2X7 receptor and human disease. *Purinergic Signal*, 5: 257-262.
119. Gelin CF, Bhattacharya A, Letavic MA. (2020) P2X7 receptor antagonists for the treatment of systemic inflammatory disorders. *Prog Med Chem*, 59: 63-99.
120. Burnstock G, Kennedy C. (2011) P2X receptors in health and disease. *Adv Pharmacol*, 61: 333-372.
121. Alves LA, de Melo Reis RA, de Souza CA, de Freitas MS, Teixeira PC, Neto Moreira Ferreira D, Xavier RF. (2014) The P2X7 receptor: shifting from a low- to a high-conductance channel - an enigmatic phenomenon? *Biochim Biophys Acta*, 1838: 2578-2587.

122. Csölle C, Baranyi M, Zsilla G, Kittel A, Gölöncsér F, Illes P, Papp E, Vizi ES, Sperlág B. (2013) Neurochemical Changes in the Mouse Hippocampus Underlying the Antidepressant Effect of Genetic Deletion of P2X7 Receptors. *PLoS One*, 8: e66547.
123. Sluyter R, Stokes L. (2011) Significance of P2X7 receptor variants to human health and disease. *Recent Pat DNA Gene Seq*, 5: 41-54.
124. Falzoni S, Donvito G, Di Virgilio F. (2013) Detecting adenosine triphosphate in the pericellular space. *Interface Focus*, 3: 20120101.
125. Jo EK, Kim JK, Shin DM, Sasakawa C. (2016) Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*, 13: 148-159.
126. Bartlett R, Stokes L, Sluyter R. (2014) The P2X7 receptor channel: recent developments and the use of P2X7 antagonists in models of disease. *Pharmacol Rev*, 66: 638-675.
127. de Torre-Minguela C, Mesa Del Castillo P, Pelegrín P. (2017) The NLRP3 and P2X7 Inflammasomes: Implications in the Pathophysiology of Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol*, 8: 43.
128. Bhattacharya A. (2018) Recent Advances in CNS P2X7 Physiology and Pharmacology: Focus on Neuropsychiatric Disorders. *Front Pharmacol*, 9: 30.
129. He Y, Taylor N, Fourgeaud L, Bhattacharya A. (2017) The role of microglial P2X7: modulation of cell death and cytokine release. *J Neuroinflammation*, 14: 135.
130. Shieh CH, Heinrich A, Serchov T, van Calker D, Biber K. (2014) P2X7-dependent, but differentially regulated release of IL-6, CCL2, and TNF- $\alpha$  in cultured mouse microglia. *Glia*, 62: 592-607.
131. Shiratori M, Tozaki-Saitoh H, Yoshitake M, Tsuda M, Inoue K. (2010) P2X7 receptor activation induces CXCL2 production in microglia through NFAT and PKC/MAPK pathways. *J Neurochem*, 114: 810-819.
132. Sluyter R. (2017) The P2X7 Receptor. *Adv Exp Med Biol*, 1051: 17-53.
133. Bhattacharya A, Lord B, Grigoleit JS, He Y, Fraser I, Campbell SN, Taylor N, Aluisio L, O'Connor JC, Papp M, Chrovian C, Carruthers N, Lovenberg TW, Letavic MA. (2018) Neuropsychopharmacology of JNJ-55308942: evaluation of

- a clinical candidate targeting P2X7 ion channels in animal models of neuroinflammation and anhedonia. *Neuropsychopharmacology*, 43: 2586-2596.
134. Hansen T, Jakobsen KD, Fenger M, Nielsen J, Krane K, Fink-Jensen A, Lublin H, Ullum H, Timm S, Wang AG, Jørgensen NR, Werge T. (2008) Variation in the purinergic P2RX(7) receptor gene and schizophrenia. *Schizophr Res*, 104: 146-152.
  135. Boks MP, He Y, Schubart CD, Gastel WV, Elkrief L, Huguet G, Eijk KV, Vinkers CH, Kahn RS, Paus T, Conrod P, Hol EM, de Witte LD. (2020) Cannabinoids and psychotic symptoms: A potential role for a genetic variant in the P2X purinoceptor 7 (P2RX7) gene. *Brain Behav Immun*, 88: 573-581.
  136. Koványi B, Csölle C, Calovi S, Hanuska A, Kató E, Köles L, Bhattacharya A, Haller J, Sperlág B. (2016) The role of P2X7 receptors in a rodent PCP-induced schizophrenia model. *Sci Rep*, 6: 36680.
  137. Calovi S, Mut-Arbona P, Tod P, Iring A, Nicke A, Mato S, Vizi ES, Tønnesen J, Sperlág B. (2020) P2X7 Receptor-Dependent Layer-Specific Changes in Neuron-Microglia Reactivity in the Prefrontal Cortex of a Phencyclidine Induced Mouse Model of Schizophrenia. *Front Mol Neurosci*, 13: 566251.
  138. Hempel C, Nörenberg W, Sobottka H, Urban N, Nicke A, Fischer W, Schaefer M. (2013) The phenothiazine-class antipsychotic drugs prochlorperazine and trifluoperazine are potent allosteric modulators of the human P2X7 receptor. *Neuropharmacology*, 75: 365-379.
  139. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. (2005) What does the PANSS mean? *Schizophr Res*, 79: 231-238.
  140. Kristof Z, Baranyi M, Tod P, Mut-Arbona P, Demeter K, Bitter I, Sperlág B. (2022) Elevated serum purine levels in schizophrenia: a reverse translational study to identify novel inflammatory biomarkers. *Int J Neuropsychopharmacol*, doi:10.1093/ijnp/pyac026.
  141. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13: 261-276.
  142. Gonda X, Rózsa S. Diagnosztikus kérdőívek és tünetbecslő skálák. In: Németh A, Füredi J, Lazáry J, Somlai Z (szerk.), *A pszichiátria magyar kézikönyve*. Medicina, Budapest, 2020: 43-56.

143. Chadman KK. (2011) Fluoxetine but not risperidone increases sociability in the BTBR mouse model of autism. *Pharmacol Biochem Behav*, 97: 586-594.
144. Fawcett T. *ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Data Mining Researchers*. HP Laboratories, Palo Alto, CA USA, 2003.
145. Beamer E, Lacey A, Alves M, Conte G, Tian F, de Diego-Garcia L, Khalil M, Rosenow F, Delanty N, Dale N, El-Naggar H, Henshall DC, Engel T. (2021) Elevated blood purine levels as a biomarker of seizures and epilepsy. *Epilepsia*, 62: 817-828.
146. Fisher O, Benson RA, Tian F, Dale NE, Imray CH. (2019) Purine nucleoside use as surrogate markers of cerebral ischaemia during local and general anaesthetic carotid endarterectomy. *SAGE Open Med*, 7: 2050312119865120.
147. Martin AJ, Dale N, Imray CHE, Roffe C, Smith CJ, Tian F, Price CI. (2019) The association between early neurological deterioration and whole blood purine concentration during acute stroke. *Biomark Res*, 7: 7.
148. Lanser AJ, Rezende RM, Rubino S, Lorello PJ, Donnelly DJ, Xu H, Lau LA, Dulla CG, Caldarone BJ, Robson SC, Weiner HL. (2017) Disruption of the ATP/adenosine balance in CD39. *Immunology*, 152: 589-601.
149. Joolharzadeh P, St Hilaire C. (2019) CD73 (Cluster of Differentiation 73) and the Differences Between Mice and Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 39: 339-348.
150. Subotnik KL, Ventura J, Hellemann GS, Zito MF, Agee ER, Nuechterlein KH. (2020) Relationship of poor insight to neurocognition, social cognition, and psychiatric symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*, 220: 164-171.
151. Lincoln TM, Lüllmann E, Rief W. (2007) Correlates and long-term consequences of poor insight in patients with schizophrenia. A systematic review. *Schizophr Bull*, 33: 1324-1342.
152. Drexhage RC, Hoogenboezem TA, Cohen D, Versnel MA, Nolen WA, van Beveren NJ, Drexhage HA. (2011) An activated set point of T-cell and monocyte inflammatory networks in recent-onset schizophrenia patients involves both pro- and anti-inflammatory forces. *Int J Neuropsychopharmacol*, 14: 746-755.



153. Dahan S, Bragazzi NL, Yogev A, Bar-Gad M, Barak V, Amital H, Amital D. (2018) The relationship between serum cytokine levels and degree of psychosis in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 268: 467-472.
154. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. (2016) A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*, 21: 1696-1709.
155. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. (2011) Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*, 70: 663-671.
156. da Silva Araújo T, Maia Chaves Filho AJ, Monte AS, Isabelle de Góis Queiroz A, Cordeiro RC, de Jesus Souza Machado M, de Freitas Lima R, Freitas de Lucena D, Maes M, Macêdo D. (2017) Reversal of schizophrenia-like symptoms and immune alterations in mice by immunomodulatory drugs. *J Psychiatr Res*, 84: 49-58.
157. Song X, Fan X, Li X, Zhang W, Gao J, Zhao J, Harrington A, Ziedonis D, Lv L. (2014) Changes in pro-inflammatory cytokines and body weight during 6-month risperidone treatment in drug naïve, first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 231: 319-325.
158. MacDowell KS, García-Bueno B, Madrigal JL, Parellada M, Arango C, Micó JA, Leza JC. (2013) Risperidone normalizes increased inflammatory parameters and restores anti-inflammatory pathways in a model of neuroinflammation. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16: 121-135.
159. Marcinowicz P, Więdłocha M, Zborowska N, Dębowska W, Podwalski P, Misiak B, Tyburski E, Szulc A. (2021) A Meta-Analysis of the Influence of Antipsychotics on Cytokines Levels in First Episode Psychosis. *J Clin Med*, 10.
160. North HF, Bruggemann J, Copley V, Swaminathan V, Sundram S, Lenroot R, Pereira AM, Zalesky A, Bousman C, Pantelis C, Weickert TW, Shannon Weickert C. (2021) Increased peripheral inflammation in schizophrenia is associated with worse cognitive performance and related cortical thickness reductions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 271: 595-607.
161. Dimitrov DH, Lee S, Yantis J, Valdez C, Paredes RM, Braida N, Velligan D, Walss-Bass C. (2013) Differential correlations between inflammatory cytokines

- and psychopathology in veterans with schizophrenia: potential role for IL-17 pathway. *Schizophr Res*, 151: 29-35.
162. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, Brizard B, El Hage W, Surget A, Belzung C, Camus V. (2021) Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*, 53: 151-171.
  163. Nettis MA, Pariante CM. (2020) Is there neuroinflammation in depression? Understanding the link between the brain and the peripheral immune system in depression. *Int Rev Neurobiol*, 152: 23-40.
  164. Furtado M, Katzman MA. (2015) Examining the role of neuroinflammation in major depression. *Psychiatry Res*, 229: 27-36.
  165. Goldsmith DR, Rapaport MH. (2020) Inflammation and Negative Symptoms of Schizophrenia: Implications for Reward Processing and Motivational Deficits. *Front Psychiatry*, 11: 46.
  166. Capuron L, Pagnoni G, Drake DF, Woolwine BJ, Spivey JR, Crowe RJ, Votaw JR, Goodman MM, Miller AH. (2012) Dopaminergic mechanisms of reduced basal ganglia responses to hedonic reward during interferon alfa administration. *Arch Gen Psychiatry*, 69: 1044-1053.
  167. Harrison NA. (2017) Brain Structures Implicated in Inflammation-Associated Depression. *Curr Top Behav Neurosci*, 31: 221-248.
  168. Mehta ND, Stevens JS, Li Z, Gillespie CF, Fani N, Michopoulos V, Felger JC. (2020) Inflammation, reward circuitry and symptoms of anhedonia and PTSD in trauma-exposed women. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 15: 1046-1055.
  169. Richwine AF, Sparkman NL, Dilger RN, Buchanan JB, Johnson RW. (2009) Cognitive deficits in interleukin-10-deficient mice after peripheral injection of lipopolysaccharide. *Brain Behav Immun*, 23: 794-802.
  170. Li W, Luo S, Wan C. (2020) Characterization of fever and sickness behavior regulated by cytokines during infection. *Behaviour*, 157: 855–878.
  171. Worthen RJ, Garzon Zighelboim SS, Torres Jaramillo CS, Beurel E. (2020) Anti-inflammatory IL-10 administration rescues depression-associated learning and memory deficits in mice. *J Neuroinflammation*, 17: 246.
  172. Conte G, Menéndez-Méndez A, Bauer S, El-Naggar H, Alves M, Nicke A, Delanty N, Rosenow F, Henshall DC, Engel T. (2021) Circulating P2X7 Receptor

- Signaling Components as Diagnostic Biomarkers for Temporal Lobe Epilepsy. *Cells*, 10.
173. Martínez-García JJ, Martínez-Banaclocha H, Angosto-Bazarra D, de Torre-Minguela C, Baroja-Mazo A, Alarcón-Vila C, Martínez-Alarcón L, Amores-Iniesta J, Martín-Sánchez F, Ercole GA, Martínez CM, González-Lisorge A, Fernández-Pacheco J, Martínez-Gil P, Adriouch S, Koch-Nolte F, Luján J, Acosta-Villegas F, Parrilla P, García-Palenciano C, Pelegrin P. (2019) P2X7 receptor induces mitochondrial failure in monocytes and compromises NLRP3 inflammasome activation during sepsis. *Nat Commun*, 10: 2711.
  174. Meng F, Chen P, Guo X, Li X, Wu Y, Liu W, Jiang F, Liu H, Wang L. (2021) Correlations between Serum P2X7, Vitamin A, 25-hydroxy Vitamin D, and *Mycoplasma Pneumoniae* Pneumonia. *J Clin Lab Anal*, 35: e23760.
  175. Giridharan VV, Scaini G, Colpo GD, Doifode T, Pinjari OF, Teixeira AL, Petronilho F, Macêdo D, Quevedo J, Barichello T. (2020) Clozapine Prevents Poly (I:C) Induced Inflammation by Modulating NLRP3 Pathway in Microglial Cells. *Cells*, 9.
  176. Zhu S, Wang H, Shi R, Zhang R, Wang J, Kong L, Sun Y, He J, Kong J, Wang JF, Li XM. (2014) Chronic phencyclidine induces inflammatory responses and activates GSK3 $\beta$  in mice. *Neurochem Res*, 39: 2385-2393.
  177. Steiner J, Frodl T, Schiltz K, Dobrowolny H, Jacobs R, Fernandes BS, Guest PC, Meyer-Lotz G, Borucki K, Bahn S, Bogerts B, Falkai P, Bernstein HG. (2020) Innate Immune Cells and C-Reactive Protein in Acute First-Episode Psychosis and Schizophrenia: Relationship to Psychopathology and Treatment. *Schizophr Bull*, 46: 363-373.
  178. Upthegrove R, Khandaker GM. (2020) Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*, 44: 49-66.
  179. Houry R, Nasrallah HA. (2018) Inflammatory biomarkers in individuals at clinical high risk for psychosis (CHR-P): State or trait? *Schizophr Res*, 199: 31-38.
  180. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. (2014) Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and

- psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry*, 71: 1121-1128.
181. Lasić D, Bevanda M, Bošnjak N, Uglešić B, Glavina T, Franić T. (2014) Metabolic syndrome and inflammation markers in patients with schizophrenia and recurrent depressive disorder. *Psychiatr Danub*, 26: 214-219.
  182. Vasigar P, Batmanabane M. (2013) Anti-inflammatory activity of calcium channel blocker lercanidipine hydrochloride. *J Pharmacol Pharmacother*, 4: 238-242.
  183. Kortekaas KE, Meijer CA, Hinnen JW, Dalman RL, Xu B, Hamming JF, Lindeman JH. (2014) ACE inhibitors potently reduce vascular inflammation, results of an open proof-of-concept study in the abdominal aortic aneurysm. *PLoS One*, 9: e111952.
  184. Komoda H, Inoue T, Node K. (2010) Anti-inflammatory properties of azelnidipine, a dihydropyridine-based calcium channel blocker. *Clin Exp Hypertens*, 32: 121-128.
  185. Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G, Sasaki O, Suzuki M, Hara Y, Shigematsu Y, Hiwada K. (2001) Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 37: 412-417.
  186. Erdo F, Hutka B, Denes L. (2016) [Function, aging and dysfunction of blood-brain barrier. Crossing the barrier]. *Orv Hetil*, 157: 2019–2027.
  187. Liu W, Bai X, Zhang A, Huang J, Xu S, Zhang J. (2019) Role of Exosomes in Central Nervous System Diseases. *Front Mol Neurosci*, 12: 240.
  188. Jin T, Gu J, Li Z, Xu Z, Gui Y. (2021) Recent Advances on Extracellular Vesicles in Central Nervous System Diseases. *Clin Interv Aging*, 16: 257-274.
  189. Saeedi S, Israel S, Nagy C, Turecki G. (2019) The emerging role of exosomes in mental disorders. *Transl Psychiatry*, 9: 122.
  190. Gómez-Molina C, Sandoval M, Henzi R, Ramírez JP, Varas-Godoy M, Luarte A, Lafourcade CA, Lopez-Verrilli A, Smalla KH, Kaehne T, Wyneken U. (2019) Small Extracellular Vesicles in Rat Serum Contain Astrocyte-Derived Protein Biomarkers of Repetitive Stress. *Int J Neuropsychopharmacol*, 22: 232-246.
  191. Coughlin JM, Wang Y, Ambinder EB, Ward RE, Minn I, Vranesic M, Kim PK, Ford CN, Higgs C, Hayes LN, Schretlen DJ, Dannals RF, Kassiou M, Sawa A,

Pomper MG. (2016) In vivo markers of inflammatory response in recent-onset schizophrenia: a combined study using [(11)C]DPA-713 PET and analysis of CSF and plasma. *Transl Psychiatry*, 6: e777.

## 11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### 11.1. Az értekezés témájában megjelent publikációk

**Kristóf Z**, Baranyi M, Tod P, Mut-Arbona P, Demeter K, Bitter I, Sperlágh B. Elevated serum purine levels in schizophrenia: a reverse translational study to identify novel inflammatory biomarkers. *Int J Neuropsychopharmacol* (2022). doi: 10.1093/ijnp/pyac026.

### 11.2. Egyéb, nem az értekezés témájában megjelent publikációk

Gyorik D, Eszlari N, Gal Z, Torok D, Baksa D, **Kristof Z**, et al. Every Night and Every Morn: Effect of Variation in CLOCK Gene on Depression Depends on Exposure to Early and Recent Stress. *Front Psychiatry* (2021) 12:6874-87. doi: 10.3389/fpsyt.2021.687487.

Gyorik D, Eszlari N, Gal Z, Torok D, Baksa D, **Kristof Z**, et al. P.0422 CLOCK gene variation mediates effect of early childhood adversities and recent stressors on current depressive symptoms. *European Neuropsychopharmacology* (2021) 53:S306-S7. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.10.395.

**Kristof Z**, Eszlari N, Sutori S, Gal Z, Torok D, Baksa D, et al. P2RX7 gene variation mediates the effect of childhood adversity and recent stress on the severity of depressive symptoms. *PLoS One* (2021) 16(6):e0252766. doi: 10.1371/journal.pone.0252766.

**Kristof Z**, Eszlari N, Sutori S, Gal Z, Torok D, Baksa D, et al. P.0577 Variation in P2RX7 interacts with childhood traumas and negative life events influencing current depressive symptoms but not lifetime depression. *European Neuropsychopharmacology* (2021) 53:S422-S3. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.10.544.

**Kristof Z**, Kresznerits S, Olah M, Gyollai A, Lukacs-Miszler K, Halmai T, et al. Patterns of mentalisation and empathy as possible predictors of violence in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* (2019) 29:S129-S30. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.11.239.

**Kristof Z**, Kresznerits S, Olah M, Gyollai A, Lukacs-Miszler K, Halmai T, et al. Mentalization and empathy as predictors of violence in schizophrenic patients:

Comparison with nonviolent schizophrenic patients, violent controls and nonviolent controls. *Psychiatry Res* (2018) 268:198-205. doi: 10.1016/j.psychres.2018.07.021.

## 12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik közreműködtek abban, hogy ez a dolgozat létrejöhsen. Köszönöm témavezetőimnek, Dr. Sperlágth Beáta professzorasszonynak és Dr. Bitter István professzorúrnak, hogy lehetőséget biztosítottak arra, hogy szakmai és gyakorlati iránymutatásuk alatt végezhessem el a doktori disszertációhoz kapcsolódó kutatómunkámat nemcsak egy, hanem két nagyszerű intézet kötelékében. A laboratóriumi munkát és az állatkísérletek módszertanát az ELKH KOKI, Molekuláris Farmakológia Kutatócsoportjának tagjaként, a pszichiátriai betegek vizsgálatát pedig nagyrészt a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikáján sajátíthattam el, mely lehetőségeikért nagyon hálás vagyok. Köszönetet szeretnék mondani továbbá azon többi kórházi osztály dolgozójának is, akik segítettek a betegek bevonásában és a mintavételben: köszönet illeti a Semmelweis Egyetem Szent Rókus Klinikai Tömb, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájának; a Jahn Ferenc Délpesti Kórház és Rendelőintézet, Pszichiátriai és Pszichiátriai Rehabilitációs Osztályának és a Szent János Kórház, Pszichiátriai és Pszichiátriai Rehabilitációs Osztályának pszichológusait, pszichiátereit és ápolóit az irányomban tanúsított végtelen türelmükért és segítőkészségükért. Köszönet illeti továbbá a Semmelweis Egyetem Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, illetve a Központi Laboratórium munkatársait is, akik az egészséges önkéntes résztvevőktől történő mintagyűjtésben segítettek. Köszönöm szépen minden munkatársamnak a támogatást és a rengeteg segítséget, amit dolgozatom elkészítéséhez nyújtottak. Külön kiemelném Tod Pált és Varga Bernadettet, akik nélkül nem sajátíthattam volna el a laboratóriumi és az állatkísérletes munkafolyamatokat, hálás vagyok az átadott tudásért, és az együtt töltött mindig jókedvű munkaórákért. Hálásan köszönöm Baranyi Máriának a HPLC méréseket, Szabó Dorottyának pedig a folyamatos lelki támogatást, biztatást és kiváló szakmai meglátásokat. Köszönöm a citokin mérések betanításában nyújtott segítséget Otrókocsi Lillának. Köszönöm Demeter Kornélnak a Viselkedés Vizsgálati Egységben végzett munkával kapcsolatos tanácsokat és az open-field teszt kiértékelését, valamint Paula Mut-Arbona ugyancsak e téren nyújtott hozzájárulását is. Köszönöm szépen Iring András és Gölöncsér Flóra hasznos szakmai tanácsait és ötleteit. Külön köszönet illeti Dr. Gonda Xéniát, aki nemcsak szakmailag, de emberileg is kiemelkedő mértékben járul hozzá pályafutásomhoz, mindig támogató, empátikus és konstruktív odafordulásával. Nagyon köszönöm a családom és barátaim



támogatását, szeretetét és türelmét, ami nélkülözhetetlen volt ahhoz, hogy ez a munka elkészülhessen. Végül, de egyáltalán nem utolsó sorban végtelen hálával tartozok az összes olyan személynek, akik önkéntesként részt vettek a vizsgálatokban, bíztak bennem és önzetlen módon időt szakítottak a vizsgálatra – Nélkülük tényleg nem jöhetett volna létre ez a dolgozat.