

*Wenancja Lehmann, Janusz Rybakowski*

## **Aktywność monofosfatazy inozytolu w erytrocytach u chorych na schizofrenię i depresję endogenną**

Katedra i Klinika Psychiatrii AM, Bydgoszcz

### **Streszczenie**

Oznaczano aktywność enzymatyczną monofosfatazy inozytolu w erytrocytach w grupie 12 chorych na schizofrenię, 18 chorych na depresję w przebiegu choroby afektywnej i u 20 zdrowych osób kontrolnych. Aktywność monofosfatazy inozytolu u nie otrzymujących leków chorych na schizofrenię w okresie zaostrzenia choroby była istotnie wyższa niż u osób zdrowych. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na znaczenie metabolizmu inozytolu, cyklu fosfatydyloinozytolu (PI) lub receptorów działających przez układ PI (np. 5HT<sub>2</sub>) w patogenezie schizofrenii.

### **Summary**

Enzymatic activity of inositol monophosphatase in erythrocytes was estimated in 12 patients with schizophrenia, in 18 patients with depression in the course of affective illness and in 20 healthy control subjects. Inositol monophosphatase activity in drug-free patients with schizophrenia during exacerbation of illness was significantly higher compared to control subjects. The results obtained may suggest an importance of inositol metabolism, phosphatidyl inositol (PI) cycle or receptors acting via PI (e.g. 5HT<sub>2</sub>) in the pathogenesis of schizophrenia.

Monofosfataza inozytolu stanowi kluczowy enzym cyklu fosfatydyloinozytolu (PI) stanowiącego „drugi przekaźnik” komórkowy dla licznych hormonów i neuroprzekaźników (Berridge i Irvine, 1984). Aktywność tego enzymu w tkance mózgowej jest hamowana przez jony litu w stężeniach podobnych jak używane w terapii chorób afektywnych (Halcher i Sherman, 1980).

Przed kilkoma laty Agam i Livne (1989) wykazali obecność monofosfatazy inozytolu w erytrocytach i podobnie jak w tkance mózgowej, hamowanie jej przez jony litu. Moscovich i wsp. (1990) stwierdzili spadek aktywności tego enzymu w erytrocytach chorych z zaburzeniami afektywnymi w trakcie terapii litem, a Zilberman-Kaufman i wsp. (1992) opisali podwyższoną aktywność tego enzymu w krwinkach czerwonych osób chorych na schizofrenię.

Celem niniejszej pracy było oznaczenie aktywności enzymatycznej monofosfatazy inozytolu w erytrocytach chorych na schizofrenię i depresję endogenną i porównanie jej z aktywnością zdrowych osób kontrolnych.

### **Osoby badane**

Badaniem objęto 12 chorych na schizofrenię i 18 chorych na depresję w przebiegu choroby afektywnej. W grupie schizofrenii było 7 mężczyzn i 5 kobiet w wieku 20–44 lat (średnio 31 lat), a w grupie depresji 4 mężczyzn i 14 kobiet

w wieku 30–69 lat (średnio 44 lata). U osób tych badanie wykonano w okresie zaostrzenia objawów choroby, gdy nie otrzymywali oni leków psychotropowych przez okres 7–10 dni.

Grupa zdrowych osób kontrolnych obejmowała 10 mężczyzn i 10 kobiet w wieku 19–44 lat (średnio 27 lat) bez zaburzeń psychicznych ani poważnych chorób somatycznych, nie przyjmujących żadnych leków.

### Metodyka badań

Aktywność monofosfatazy inozytoli w erytrocytach oznaczano posługując się metodyką Hallchera i Shermana (1980) opracowaną dla tkanki mózgowej, w modyfikacji podanej przez autorów izraelskich (Zilberman-Kaufman i wsp., 1992). Erytrocyty, po dwukrotnym przemyciu poddawano hemolizie za pomocą digitoniny. Hemolizat inkubowano w mediach zawierających monofosforan inozytoli przez okres 1 godziny; inkubację przerywano przez dodanie kwasu trójchlorooctowego. Aktywność enzymu wyrażano jako różnicę w ilości uwolnionego fosforu nieorganicznego (Pi) na  $10^{10}$  erytrocytów na godzinę między medium zawierającym jony litu 30 mM a medium bez jonów litu.

### Wyniki

Średnia aktywność ( $X \pm SD$ ) monofosfatazy inozytoli wyrażona jako  $\mu\text{mol Pi}/10^{10}$  erytrocytów/godz. wynosiła w grupie chorych na schizofrenię  $- 6.75 \pm 1.98$ , u chorych z depresją  $- 6.27 \pm 1.73$ , a w grupie zdrowych osób kontrolnych  $- 5.65 \pm 0.56$ . Różnica między chorymi na schizofrenię a osobami zdrowymi jest istotna statystycznie ( $p = 0.024$ ).

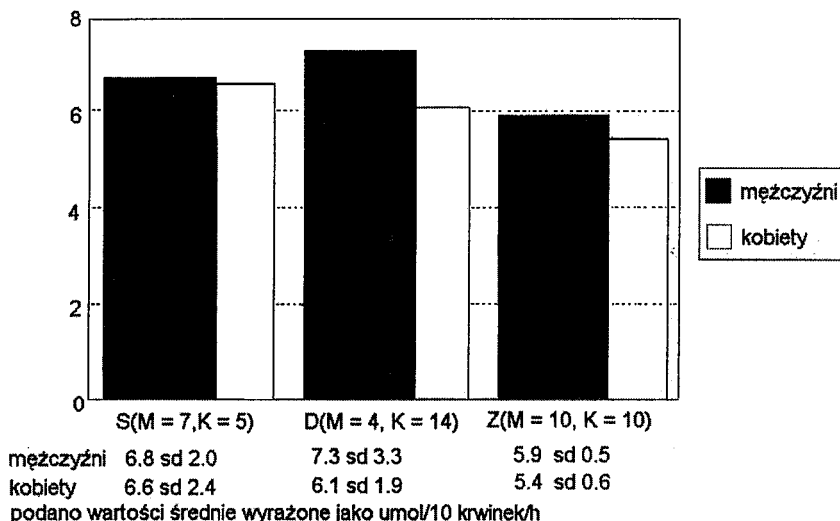
Na rycinie 1 przedstawiono średnie aktywności monofosfatazy inozytoli w badanych grupach diagnostycznych w grupie mężczyzn i kobiet.

Jak widać, istnieje tendencja, zwłaszcza w grupie chorych na depresję, do wyższych aktywności enzymatycznych w grupie mężczyzn w porównaniu z kobietami; różnice te nie osiągają jednak istotności statystycznej.

### Omówienie

Badania nasze wykazały wyższą aktywność enzymatyczną monofosfatazy inozytoli w erytrocytach chorych na schizofrenię nie otrzymujących leków i znajdujących się w stanie zaostrzenia objawów chorobowych, w porównaniu z osobami zdrowymi. Stanowi to potwierdzenie wyników uzyskanych przez autorów izraelskich wykonanych za pomocą tej samej metody (Zilberman-Kaufman i wsp., 1992).

Ponieważ monofosfataza inozytoli jest enzymem syntetyzującym inozytol, wysunięto hipotezę, że zwiększenie jej aktywności enzymatycznej może stanowić mechanizm kompensacyjny ewentualnego deficytu inozytoli w schizofrenii. Ostatnie badania wykazały jednak, że stężenia inozytoli w płynie mózgowo-



Ryc. 1. Aktywność monofosfatazy inozytolu w erytrocytach w schizofrenii (S), depresji (D) i osób zdrowych (Z) w grupie mężczyzn i kobiet

-rdzeniowym u chorych na schizofrenię są podobne jak u osób zdrowych (Swahn, 1985, Levine i wsp., 1994). Podawanie wysokich dawek inozytolu nie powodowało zmian stanu psychicznego chorych na schizofrenię (Levine i wsp., 1994).

Podwyższona aktywność monofosfatazy inozytolu może również odzwierciedlać nasilenie przekazywania wewnątrzkomórkowego za pomocą cyklu PI. Potwierdzać by to mogły wyniki uzyskane przez autorów czeskich. Ripova i wsp. (1995) stwierdzili ostatnio istotne zwiększenie aktywności tego cyklu w trombocytach chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi.

Nasilenie aktywności cyklu PI może z kolei wiązać się z nadczynnością receptorów synaptycznych działających poprzez ten układ wewnątrzkomórkowy. W psychofarmakologii wiele zainteresowania poświęca się ostatnio receptorowi serotoninergetycznemu  $5HT_2$ , dla którego cykl PI stanowi „drugi przekaznik” komórkowy (Peroutka, 1988). Zmniejszenie aktywności tego receptora wykazano po stosowaniu różnych leków psychotropowych, zarówno przeciwdepresyjnych, jak również neuroleptycznych, zwłaszcza atypowych (np. klozapiny). Uzyskane przez nas wyniki mogą sugerować patogenetyczną rolę nadczynności tego receptora u chorych na schizofrenię.

## Wnioski

1. Aktywność monofosfatazy inozytolu w erytrocytach u osób chorych na schizofrenię w okresie zaostrzenia choroby jest istotnie wyższa od aktywności stwierdzanej u osób zdrowych.
2. Uzyskane wyniki mogą wskazywać na znaczenie metabolizmu inozytolu, cyklu PI lub receptorów działających przez układ PI (np.  $5HT_2$ ) w patogenezie schizofrenii.

**Piśmiennictwo**

- Agam G., Livne A.: Inositol-1-phosphatase of human erythrocytes is inhibited by therapeutic Li<sup>+</sup> concentrations. *Psychiatry Res.* 1989, 27, 217-224.
- Berridge M.J., Irvine R.F.: Inositol trophosphatase: a novel second messenger in cellular transduction. *Nature* 1984, 312, 315-320.
- Hallcher L.M., Sherman W.R.: The effect of lithium ion and other agents on the activity of myo-inositol-1-phosphatase from bovine brain. *J. Biol. Chem.* 1980, 255, 10896-10901.
- Levine J., Goldberger I., Rapaport A., Schwartz M., Schield C., Elizur A., Belmaker R.H., Shapiro J., Agam G.: CSF inositol in schizophrenia and high-dose inositol treatment of schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1994, 4, 487-490.
- Meltzer H.Y.: Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacol.* 1989, 99, S18-S-27.
- Moscovitz D.G., Belmaker R.H., Agam G., Livne A.: Inositol-1-phosphatase in red blood cells of manic-depressive patients before and during treatment with lithium. *Biol. Psychiatry* 1990, 27, 552-555.
- Peroutka S.J.: 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes. *Annu. Rev. Neurosci.* 1988, 11, 45-60.
- Ripova D., Nemcova V., Strunecka A., Höschl C.: Inositol lipid signalling system in schizophrenia. *Homeostasis* 1995, 36, Suppl. 1, Part 2, 126.
- Swahn C.G.: Gas chromatographic-mass spectrometric determination of myo-inositol in human cerebrospinal fluid. *J. Neurochem.* 1985, 45, 331-334.
- Zilberman-Kaufman M., Agam G., Moscovitz L., Livne A.A., Belmaker R.H.: Elevated inositol monophosphatase activity in schizophrenic patients. *Clin. Chim. Acta* 1992, 209, 89-93.