

## Skuteczność predykcyjna stężeń neuropeptydów: feniksyny, speksyny i kisspeptyny dla diagnozy choroby afektywnej dwubiegunowej w populacji pediatrycznej

### Predictive efficiency of phoenixin, spexin and kisspeptin neuropeptides concentration levels in diagnosis of bipolar disorder in paediatric population

Lena Cichoń<sup>1</sup>, Małgorzata Janas-Kozik<sup>1</sup>, Artur Pałasz<sup>2</sup>,  
Krzysztof M. Wilczyński<sup>1</sup>, Aleksandra Suszka-Świtek<sup>2</sup>,  
Anna Żmijowska<sup>1</sup>, Ireneusz Jelonek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,  
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieków Rozwojowego,  
Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II w Sosnowcu

<sup>2</sup> Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zakład Histologii Katedry Histologii i Embriologii

#### Summary

**Aim.** The aim of the study was to assess concentrations of the following neuropeptides: phoenixin, spexin and kisspeptin in venous blood serum of children and adolescents suffering from bipolar disorder, and by this their predictive efficiency in this disorder.

**Material.** The study covered 75 individuals with a mean age of 15.26 years (95% CI: 14.86–15.67), of which the study group comprised of 57 individuals diagnosed with bipolar affective disorder and the control group – 18 individuals with no psychiatric diagnosis and no pharmacological treatment.

**Method.** Phoenixin, spexin and kisspeptin levels were determined in the peripheral venous blood serum. Neuropeptide concentrations were measured with the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results.** The mean phoenixin concentration in the studied group equalled 1.57 ng/ml (95% CI: 1.35–1.79), while in the control group – 2.69 ng/ml (95% CI: 2.38–3; *U* Mann-Whitney test *p*-value < 0.05). For spexin, these results were 639.65 pg/ml (95% CI: 558.86–720.44) in the studied group, and 354.28 pg/ml (95% CI: 310.33–398.22; *U* Mann-Whitney test *p*-value < 0.05) in the control group. The observed differences were statistically significant. The mean concentration of kisspeptin levels in the studied group was 126.02 pg/ml (95% CI: 39.82–212.23; median: 59.85), while in the control group – 54.83 pg/ml (95% CI: 39.23–70.43; median: 51.3; *U* Mann-Whitney test *p*-value = 0.29), and the observed difference was not statistically significant.

**Conclusions.** The occurrence of bipolar disorder symptoms is statistically significantly linked with a decreased phoenixin concentration and to a small degree – with an increased spexin concentration in blood serum of patients. However, it is not linked with the kisspeptin concentration.

**Słowa klucze:** feniksyna, speksyna, kisspeptyna

**Key words:** phoenixin, spexin, kisspeptin

## Wstęp

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) jest przewlekłym zaburzeniem nastroju, charakteryzującym się występowaniem epizodów manii/hipomanii, depresji oraz mieszanych (szczególnie częstych w populacji pediatrycznej), poprzedzielanych okresami remisji. Podczas zaostrzeń choroby (poza zmianami w zakresie nastroju i aktywności) obserwuje się liczne objawy, m.in. zachowania autoagresywne, zmiany w zakresie snu, apetytu (oraz towarzyszący temu spadek/przyrost masy ciała), popędu seksualnego (np. hiperseksualność podczas manii) czy bardzo częste w tej grupie wiekowej objawy wytwórcze. ChAD u dzieci i młodzieży bardzo często współtowarzyszą inne zaburzenia psychiatryczne, np. zaburzenia lękowe, zachowania, odżywiania czy zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). Dodatkowo objawy lękowe często poprzedzają wystąpienie ChAD w populacji pediatrycznej i są uważane za predyktory rozwoju choroby [1].

Problem diagnostyki oraz leczenia ChAD należy do kluczowych zagadnień współczesnej psychiatrii, a w szczególności psychiatrii dzieci i młodzieży. Stosowane obecnie strategie terapeutyczne opierają się przede wszystkim na selektywnej farmakomodulacji stosunkowo dobrze poznanych szlaków monoaminergicznych mózgowia, kanałów jonowych oraz wewnątrzkomórkowych mechanizmów regulacyjnych. W efekcie dynamicznego rozwoju w ostatnich latach neurochemii molekularnej i komórkowej oraz wdrożenia zaawansowanych technik eksperymentalnych, włącznie z modelowaniem *in silico*, pozyskano szereg nowych informacji sugerujących udział sygnalizacji neuropeptydowej w patogenezie chorób psychicznych, w tym ChAD [2, 3]. Zaobserwowany wielokrotnie spadek ekspresji neuropeptydu Y (NPY) i somatostatyny w mózgu pacjentów z ChAD sugeruje, że owe klasyczne neuropeptydy regulatorowe mogą odgrywać ważną rolę w etiologii i przebiegu choroby. Zanotowano istotne obniżenie ekspresji NPY w korze przedczołowej pacjentów z ChAD [4, 5]. Poziom NPY w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) pacjentów z ChAD, którzy dokonywali w przeszłości prób samobójczych, był również istotnie niższy aniżeli u badanych nieobciążonych tego rodzaju zachowaniami autoagresywnymi. Stężenie NPY było szczególnie obniżone u tych chorych, którzy podejmowali próby samobójcze w okresie obserwacji psychiatrycznej. Ponadto pacjenci z tej grupy charakteryzowali się niższym poziomem NPY niż ci, którzy dokonywali prób samobójczych w przeszłości i ich nie ponawiali. Wydaje się zatem, że szlak sygnałowy NPY jest istotnie zaburzony w przebiegu ChAD, a oznaczanie poziomu tego neuropeptydu w PMR może być pomocne w szacowaniu ryzyka przyszłych zachowań autoagresywnych o charakterze suicydalnym [6].

Liczebność neuronów z ekspresją somatostatyny była istotnie zredukowana w okolicy parahipokampalnej oraz w ciele migdałowatym pacjentów z ChAD, jak i ze schizofrenią, co może być przyczyną dysfunkcji mechanizmów regulujących i kontrolujących reakcje lękowe [7, 8]. Nie jest też wykluczone, że nasilenie lęku w godzinach porannych może mieć związek z okołodobowymi zmianami ekspresji somatostatyny w ciele migdałowatym [8]. W przypadku oreksyn, neuropeptydów podwzgórzowych o szerokim spektrum czynnościowym, wyniki oznaczeń są jednak sprzeczne, zaobserwowano bowiem zarówno spadek, jak i wzrost poziomu oreksyny A w surowicy pacjentów z ChAD [9, 10]. Najnowsze badania ujawniły wszakże obniżony poziom oreksyny A, greliny i NPY u pacjentów z ChAD oraz depresją w stosunku do kontroli. Pacjenci z zaburzeniem afektywnym jednobiegunowym wykazywali natomiast wyższy poziom NPY niż osoby dotknięte ChAD, zachodziła też negatywna korelacja między stężeniem tego neuropeptydu a epizodami emocjonalnego jedzenia w przebiegu ChAD [11]. Sugeruje się przy tym, że potencjalnym markerem przebiegu ChAD mogłaby być oksytocyna, lecz brakuje danych w pełni uzasadniających ów postulat diagnostyczny, pomimo notowanych zmian stężenia tego neurohormonu w toku rozwoju choroby [12].

Interesującymi z punktu widzenia diagnostyki psychiatrycznej neuropeptydami o wielokierunkowym i urozmaiconym spektrum aktywności fizjologicznej wydają się opisane w ostatnich latach: feniksyna (PNX), speksyna (SPX) i kisspeptyna. PNX jest słabo poznanym neuropeptydem, nowym czynnikiem regulatorowym występującym w postaci dwóch form cząsteczkowych: krótszej (PNX-14) i dłuższej (PNX-20), który został zidentyfikowany z użyciem metod bioinformatycznych, a niedługo później ujawniono jego ekspresję w podwzgórzu, ciele migdałowatym i pniu mózgu szczura [13, 14]. PNX jest ligandem receptora metabotropowego GPR173 wykazującego szeroką dystrybucję w licznych strukturach mózgu [15]. Dla psychofarmakologii istotne wydaje się doniesienie, że podanie PNX-14 do komór mózgu i podwzgórza dorosłych myszy wywołuje silny efekt przeciwlękowy, uwidoczniony w testach behawioralnych [16]. Co godne podkreślenia, anksjolityczne działanie PNX-14 zostało wygaszone podaniem selektywnego antagonisty receptora GnRH. W pionierskich badaniach klinicznych z PNX przeprowadzonych w 2017 roku przez berliński zespół Hofmanna i wsp. [17] wykazano związek między poziomem PNX a poziomem lęku u ludzi.

Kolejnym peptydem odkrytym dzięki technikom modelowania molekularnego *in silico* okazała się SPX, peptyd będący alternatywnym ligandem receptorów galaninowych Gal2 i Gal3 [18, 19]. Neurony wykazujące ekspresję SPX obecne są w wielu okolicach mózgu, najliczniejsze ich populacje zidentyfikowano w podwzgórzu, hipokampie, ciele migdałowatym, mózdzku i pniu mózgu [20]. SPX jest neuropeptydem wybitnie anoreksygennym [21]. Zaobserwowano jednak, że dokomorowe podanie związku będącego strukturalnym analogiem SPX indukuje u szczura efekt przeciwlękowy [22].

Kisspeptyna jako ligand receptora metabotropowego Kiss-1R (GPR54) odgrywa pierwszoplanową rolę w regulacji funkcji rozrodczych u ssaków, regulując uwalnianie gonadotropiny (GnRH) przez neurony podwzgórza [23]. Ekspresją kisspeptyny charakteryzują się liczne populacje neuronalne podwzgórza, hipokampu oraz ciała migdałowatego [24]. Neuropeptyd ten jest również modulatorem wydzielania insuliny oraz regulatorem bilansu energetycznego organizmu przez wpływ na procesy

przyjmowania pokarmu [25]. Kisspeptyna uczestniczy też w mechanizmach leżących u podłoża zachowań seksualnych, procesów afektywnych oraz wykazuje działanie antydepresyjne i anksjolityczne [26]. Sugeruje się, że zaburzenie ekspresji kisspeptyny w hipokampie gryzoni może wyzwać u nich zmiany behawioralne charakterystyczne dla zwierzęcego modelu schizofrenii [27].

Szereg doniesień sugeruje udział PNX, SPX i kisspeptyny w mechanizmach lęku oraz patogenezie zaburzeń odżywiania, brak natomiast danych na temat ich potencjalnej roli w zmianach neuromolekularnych leżących u podstaw ChAD [28].

### Material

Badanie prowadzone było w Katedrze Psychiatrii i Psychoterapii Wieku Rozwojowego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, posadowionej w Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II w Sosnowcu Sp. z o.o., z udziałem Zakładu Histologii Katedry Histologii i Embriologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Osoby włączone do badania były rekrutowane spośród populacji śląskiej. Uczestnicy byli podzieleni na dwie grupy: (1) z potwierdzoną lub (2) wykluczoną klinicznie diagnozą ChAD na podstawie kryteriów diagnostycznych DSM-5. Uczestnicy z ChAD rekrutowani byli spośród pacjentów Oddziału Klinicznego Psychiatrii i Psychoterapii Wieku Rozwojowego (OKPiPWR), a grupa kontrolna – z poradni przyklinicznych, wśród uczniów szkół na terenie województwa śląskiego oraz pacjentów Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II w Sosnowcu Sp. z o.o. Świadoma zgoda na udział w badaniu była uzyskiwana (po udzieleniu informacji) zarówno od rodziców, jak i od samych uczestników. Dane zebrane w ramach badania były pseudonimizowane.

Badanie objęło 75 osób w wieku średnio 15,26 roku (95% CI: 14,86–15,67). Grupę badaną stanowiło 57 osób z województwa śląskiego w wieku poniżej 18 lat z diagnozą ChAD, które były hospitalizowane w OKPiPWR w latach 2019–2022. Średni wiek w tej grupie wynosił 14,84 roku (95% CI: 13,23–15,15), a 75,43% grupy ( $n = 43$ ) stanowiły kobiety. Siedmiu pacjentów (12,2%) miało wywiad rodzinny obciążony w kierunku ChAD. W przypadku 10 dzieci z ChAD (17,54%) równocześnie współwystępowała diagnoza całościowych zaburzeń rozwoju (*Autism Spectrum Disorder*; ASD). Kryteria wykluczenia w grupie badanej obejmowały zaburzenia nastroju spowodowane stanami medycznymi oraz użyciem substancji psychoaktywnych. Grupa kontrolna obejmowała 18 osób w wieku średnio 16,3 lat (95% CI: 15,53–17,13), a 22,3% grupy stanowiły kobiety ( $n = 4$ ). Kryteria włączenia obejmowały osoby poniżej 18. roku życia bez diagnozy psychiatrycznej i nieleczone farmakologicznie. W tej grupie nie było osób z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku ChAD, jak również z innymi diagnozami zaburzeń psychicznych.

### Metoda

U osób z grupy kontrolnej oraz badanej oznaczano poziom wybranych neuropeptydów: PNX, SPX i kisspeptyny w surowicy krwi z żyły obwodowej. Krew żylna

była pobrana na skrzep, odwirowana, a uzyskana surowica była przechowywana w temperaturze  $-20^{\circ}\text{C}$  do chwili wykonania oznaczeń. Pomiar PNX, SPX i kisspeptyny został wykonany metodą immunoenzymatyczną ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) według protokołów dołączonych przez producentów zestawów: test immunoenzymatyczny typu sandwich do ilościowego pomiaru kisspeptyny *in vitro* w ludzkiej surowicy, osoczu i innych płynach biologicznych (czułość:  $< 13,1$  pg/ml; zakres wykrywania: 31,2–2000 pg/ml); test immunoenzymatyczny (EIA kit) do wykrywania ludzkiej PNX (czułość: 0,07 ng/ml; zakres: 0,07–2,1 ng/ml); zestaw ELISA do ilościowego oznaczania *in vitro* stężenia SPX u ludzi m.in. w surowicy (czułość: 46,88 pg/ml; zakres: 78,13–5000 pg/ml).

### Zgoda komisji bioetycznej

Badanie zostało przeprowadzone za zgodą komisji bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach na podstawie uchwały PCN/0022/KB1/126/19.

### Analiza statystyczna

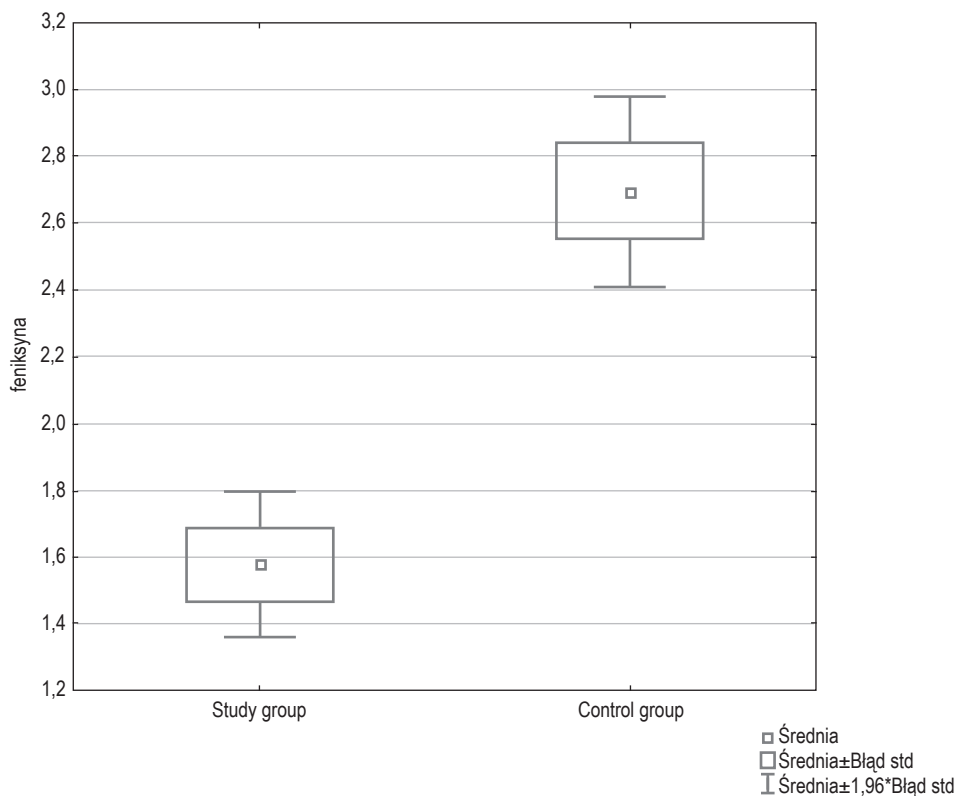
Analiza statystyczna została wykonana za pomocą oprogramowania StatSoft Statistica w wersji 13. Przyjęty poziom istotności statystycznej wynosił  $\alpha = 0,05$ .

### Wyniki

Średnie stężenie PNX w grupie badanej wynosiło 1,57 ng/ml (95% CI: 1,35–1,79), natomiast w grupie kontrolnej – 2,69 ng/ml (95% CI: 2,38–3; test *U* Manna-Whitneya  $p$ -value  $< 0,05$ ). Dla SPX wyniki te wynosiły odpowiednio: 639,65 pg/ml (95% CI: 558,86–720,44) w grupie badanej oraz 354,28 pg/ml (95% CI: 310,33–398,22; test *U* Manna-Whitneya  $p$ -value  $< 0,05$ ) w grupie kontrolnej. W obu przypadkach obserwowane różnice były istotne statystycznie i zostały one zwizualizowane na rysunkach 1 oraz 2. Dla kisspeptyny średnie stężenie w grupie badanej wynosiło 126,02 pg/ml (95% CI: 39,82–212,23; mediana: 59,85), w grupie kontrolnej zaś – 54,83 pg/ml (95% CI: 39,23–70,43; mediana: 51,3; test *U* Manna-Whitneya  $p$ -value = 0,29). Obserwowana różnica nie była istotna statystycznie.

W analizowanej grupie płęć pacjentów, obciążenie wywiadu rodzinnego w kierunku ChAD oraz współwystępowanie ASD nie wywierało istotnego statystycznie wpływu na stężenie badanych neuropeptydów (test *U* Manna-Whitneya  $p$ -value  $> 0,1$ ).

Przeprowadzono również analizę korelacji wieku badanych osób ze stężeniami oznaczonych neuropeptydów. Uzyskano słabą, dodatnią korelację wieku ze stężeniem PNX ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ). Obserwowano także istotne statystycznie korelacje między stężeniami samych neuropeptydów – parametry zostały zaprezentowane w tabeli.

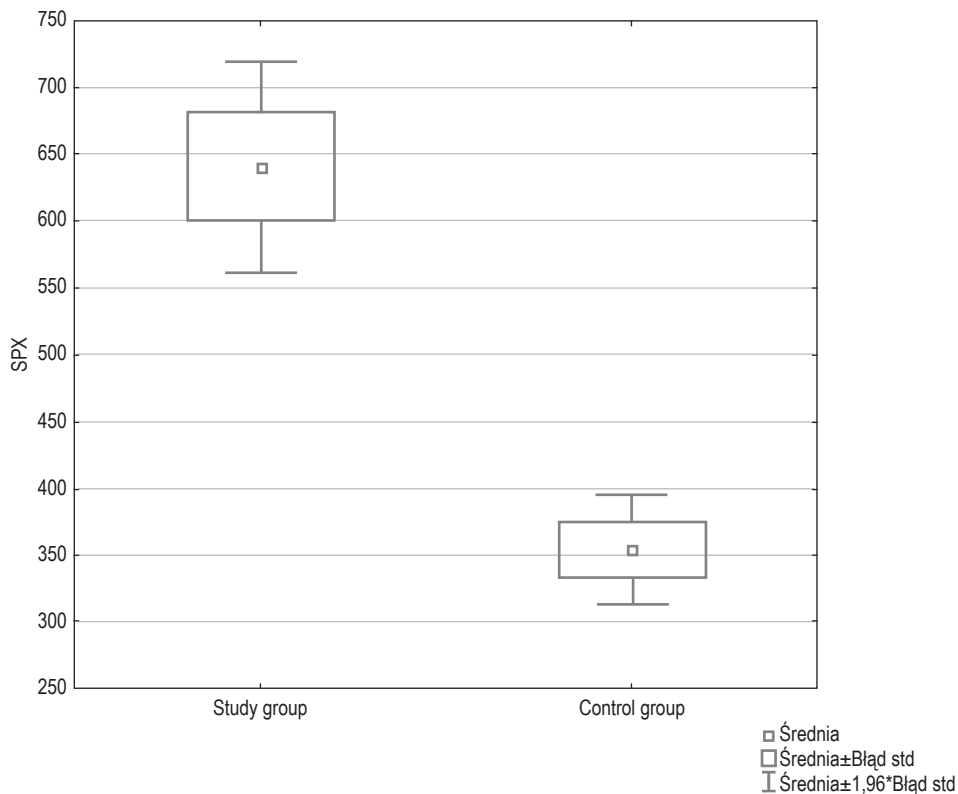


Rysunek 1. Różnica w średnim stężeniu PNX między grupą kontrolną i badaną (test U Manna-Whitneya  $p < 0,05$ )

Tabela. Macierz korelacji stężeń neuropeptydów

	PNX	SPX	Kisspeptyna
PNX	–	p-value < 0,05	p-value < 0,05
SPX	–0,52	–	p-value < 0,05
Kisspeptyna	–0,24	0,35	–

W dalszym etapie przeprowadzono analizę regresji logistycznej w celu analizy ilorazu szans (*Odds Ratio*; OR) wystąpienia ChAD w zależności od stężeń badanych neuropeptydów. Ze względu na obserwowaną współliniowość w ramach analizy macierzy korelacji stężeń dla każdego neuropeptydu utworzono osobny model regresji. W wypadku PNX oraz SPX modele uzyskały istotność statystyczną: dla PNX OR = 0,154 (95% CI: 0,059–0,404), dla SPX OR = 1,009 (95% CI: 1,003–1,015). Model przygotowany dla kisspeptyny nie uzyskał istotności statystycznej.



Rysunek 2. Różnica w średnim stężeniu SPX między grupą kontrolną i badaną (test U Manna-Whitney  $p < 0,05$ )

## Omówienie

W przeprowadzonym badaniu występowanie ChAD było istotnie statystycznie powiązane z obniżonym stężeniem w surowicy jednego ze słabiej poznanych neuropeptydów, czyli PNX, której przypisuje się związek z poziomem lęku u ludzi. Również w analizie regresji logistycznej obserwowano istotną redukcję ryzyka wystąpienia ChAD wraz ze wzrostem stężenia PNX. W badaniu Hofmanna i wsp. z 2017 roku [17] (dotyczącym otyłych mężczyzn) wykazano, że stężenie PNX było negatywnie powiązane z lękiem. Objawy lękowe są uważane za predyktor rozwoju zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (ZAD), a także za częste zaburzenie współistniejące u osób z ChAD, zwłaszcza w populacji pediatrycznej. W badaniach retrospektywnych do 75% osób z ZAD zgłaszało występowanie lęku jako cechy w fazie prodromalnej choroby, przy czym należy zaznaczyć, że lęk nie jest specyficznym czynnikiem dla rozwoju ZAD [29]. Z kolei aż 54% młodych osób z ZAD ma jednocześnie zaburzenia lękowe (szczególnie lęk paniczny, agorafobię, uogólnione zaburzenia lękowe, zaburzenie stresowe pourazowe). Współwystępowanie ChAD i zaburzeń lękowych w populacji

pediatrycznej wydaje się wiązać z gorszym funkcjonowaniem dziecka [30]. Należy zatem przypuszczać, że objawy lękowe mogą być częste w grupie badanych hospitalizowanych z powodu ChAD. Dalsze badania powinny więc być ukierunkowane na ocenę związku stężenia PNX w surowicy z nasileniem objawów lękowych u badanych osób.

Podobnie obniżone stężenie PNX zaobserwowano w badaniu u młodych pacjentów z jadłowstrętem psychicznym (AN) [31]. Tego typu zbieżność wyników wydaje się niezwykle interesująca, zwłaszcza w kontekście przewijających się od kilku dekad w literaturze przedmiotu doniesień o powiązaniach między zaburzeniami odżywiania a innymi zaburzeniami psychiatrycznymi [32]. Przykładowo w badaniu Kaska i wsp. z 2016 roku [33] inne zaburzenia psychiatryczne obserwowano u 41% badanych osób z AN, a u 23,4% – epizody depresji i/lub ZAD. Podobne wyniki obserwuje się także przy analizach odwrotnych, gdzie odnotowano wyższą częstość AN w przebiegu ChAD niż w populacji ogólnej. Co więcej, wystąpienie AN w tych badaniach związane jest z wcześniejszym początkiem i cięższym przebiegiem ChAD. Autorzy opracowań na ten temat sugerują wręcz istnienie powiązania etiopatologicznego między tymi dwiema jednostkami nozologicznymi [34, 35]. Doniesienia te i stawiane w nich hipotezy wydają się szczególnie ciekawe w świetle wyników uzyskanych w prezentowanym badaniu, jak również w badaniu Pałasza i wsp. [31]. Relacja AN i ChAD w populacji pediatrycznej w kontekście roli neuropeptydów w ich fizjologii wymaga jednak pogłębienia w przyszłości, wraz z próbą wyodrębnienia odmienności w przebiegu obu tych zaburzeń i specyficznych objawów klinicznych, które będzie można powiązać ze stężeniem np. PNX.

W badaniach na myszach wykazano ponadto, że PNX chroni przed rozwojem niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby wywołanej wysokotłuszczową dietą [36]. W literaturze przedmiotu zwraca się również uwagę na możliwy wpływ PNX na przyjmowanie pokarmu, co wymaga dalszych badań [37]. W naszym badaniu pacjenci z ChAD, mimo niższych stężeń PNX niż w grupie kontrolnej, mieli zarówno prawidłowy, jak i zwiększony czy zmniejszony apetyt, często też stosowali farmakoterapię, która mogła mieć wpływ na wzrost apetytu oraz rozwój w przyszłości zespołu metabolicznego. Wydaje się zatem konieczne szersze zbadanie powiązań stężeń PNX z masą ciała/wskaźnikiem BMI badanych osób.

Uważa się także, że PNX odgrywa istotną rolę w żeńskim układzie rozrodczym, gdzie nasila wydzielanie hormonu luteinizującego (LH), stymuluje dojrzewanie oocytów i zwiększa liczbę owulowanych oocytów. Neuropeptyd wywiera działanie przeciwzapalne i chroniące komórki, ma wpływ na zachowanie, bierze udział w percepcji sensorycznej, procesach pamięci oraz metabolizmie energetycznym. Poza ośrodkowym układem nerwowym PNX oddziałuje na serce, jajniki, tkankę tłuszczową i wyspy trzustkowe [38].

Z kolei inny (nieoznaczony w badaniu) neuropeptyd – nesfatyna-1 może nasilać wpływ PNX-14 na uwalnianie hormonów reprodukcyjnych, takich jak LH, folikulotropina i testosteron u samców szczurów [39]. Okazuje się również, że nesfatyna-1 ulega ekspresji w neuronach jądra łożyskowego prąčka krańcowego, które bierze udział w rozwoju lęku, stresu czy strachu [40]. Wobec istniejącego związku między nesfatyną-1 i PNX wskazane jest oznaczanie stężeń w dalszych badaniach nesfatyny-1 wraz z PNX i zbadanie powiązań stężeń PNX ze stężeniami nesfatyny-1.



W przeprowadzonym przez nas badaniu u dzieci z ChAD zanotowano wyższe stężenia SPX w surowicy niż w grupie kontrolnej. Dodatkowo w analizie regresji logistycznej model dla SPX uzyskał istotność statystyczną, wskazując na powiązanie wyższych stężeń tego neuropeptydu ze wzrostem ryzyka ChAD w badanej populacji. Warto jednakże zwrócić uwagę, że jakkolwiek istotna statystycznie zależność ta była bardzo słaba i mogła mieć charakter przypadkowy. Może o tym świadczyć nie tylko bardzo niska wartość OR, ale też umiarkowana, ujemna korelacja między stężeniem PNX a SPX. Wedle opublikowanych badań SPX w modelach zwierzęcych zmniejsza wydzielanie insuliny, ma silne działanie anorektyczne, przeciwbólowe, przeciwłękowe i przeciwdepresyjne [41, 42]. Natomiast wśród osób z ChAD objawy lękowe są częste, więc wydaje się, że u chorych osób SPX może nie mieć działania przeciwłękowego. Podobnie może to wyglądać, jeśli chodzi o wpływ SPX na apetyt – w grupie badanych były osoby zarówno ze zmniejszonym, jak i ze wzmożonym łaknieniem, ale i bez zmian w zakresie apetytu. Dalsze badania SPX powinny być również ukierunkowane na określenie powiązań stężenia SPX z poszczególnymi epizodami ChAD (epizod mieszany, depresji, manii/hipomanii) i występującymi podczas nich objawami (np. lękowymi, zmianami w zakresie apetytu, masy ciała).

W badaniach u dzieci z otyłością oraz podwyższonym ciśnieniem tętniczym obserwuje się niższą istotnie medianę stężenia SPX w porównaniu z dziećmi z prawidłową masą i prawidłowym ciśnieniem tętniczym [43, 44]. Uważa się ponadto, że wzrost stężenia SPX w surowicy może być wskaźnikiem odpowiedzi na wysiłek fizyczny [45]. Chorzy podczas epizodów maniакаlnych czy mieszanych bywają pobudzeni psychoruchowo, są nadmiernie aktywni, jednak podczas epizodów depresji często obserwuje się spowolnienie psychoruchowe.

Kisspeptyna w modelach zwierzęcych oraz u ludzi moduluje wydzielanie insuliny stymulowane glukozą, przyjmowanie pokarmu i/lub wydatek energetyczny. Jest również zaangażowana u zwierząt w kontrolę zachowań reprodukcyjnych, a u ludzi – w modulację seksualnego i emocjonalnego przetwarzania mózgu [41]. Jest także uznawana za kluczowy regulator początku dojrzewania czy kontroli płodności [46]. Ponadto ma działanie przeciwdepresyjne i tłumiące strach [41]. Mimo to nasze badania sugerują, że kisspeptyna nie odgrywa znaczącej roli w ChAD, albowiem nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy między stężeniami tego neuropeptydu u osób chorych i reprezentujących grupę kontrolną. Należałoby jednak jeszcze sprawdzić, czy stosowana przez osoby z ChAD farmakoterapia nie miała wpływu na stężenie tego i pozostałych neuropeptydów w surowicy krwi żyłnej, bowiem np. leczenie kwetiapiną (lekiem stabilizującym nastrój) w badaniu Nikischia i wsp. [47] wpływało na poziom NPY-LI (*NPY-like immunoreactivity*) w PMR, a zmiany w jego stężeniu mogą okazać się w przyszłości markerem odpowiedzi na leczenie. Z kolei w badaniu przeprowadzonym na szczurach olanzapina zmniejszała w pniu mózgu ekspresję mRNA NPQ/SPX, a zwiększała poziom mRNA SMIM20/PNX [48]. Konieczne są zatem w dalszych badaniach zarówno uwzględnienie wpływu stosowanej farmakoterapii na stężenie badanych neuropeptydów, jak i obserwacja zmian ich stężeń na przestrzeni czasu pod wpływem stosowanego leczenia.

Poszerzenie wiedzy na temat udziału neuropeptydów w przebiegu zaburzeń nastroju może w przyszłości pomóc w rozwoju interwencji terapeutycznych ukierunkowa-

nych na szlaki sygnałowe PNX czy SPX. Nadal jednak istnieje wiele niewiadomych oraz kontrowersji, którymi należy się zająć, zanim będzie można ustalić ich możliwy potencjał terapeutyczny [41].

### Wnioski

1. ChAD jest istotnym statystycznie sposobem powiązana z obniżonym stężeniem PNX oraz podwyższonym stężeniem SPX w surowicy krwi chorych.
2. Występowanie ChAD nie wykazuje związku z poziomami kisspeptyny w surowicy.
3. Spadek stężenia PNX jest istotnym statystycznie, silnym predyktorem wzrostu ryzyka ChAD w badanej grupie z ilorazem szans  $OR = 0,154$ .
4. Wzrost stężenia SPX jest istotnym statystycznie, jednakże bardzo słabym predyktorem wzrostu ryzyka ChAD.

### Ograniczenia pracy

W pracy nie uwzględniono wpływu stosowanych leków psychotropowych, zaburzeń współistniejących, rodzajów epizodu ChAD i objawów występujących u osób z grupy badanej. Ograniczeniem pracy jest również wielkość grupy kontrolnej.

### Piśmiennictwo

1. Cichoń L, Janas-Kozik M, Siwiec A, Rybakowski JK. *Obraz kliniczny i leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej w populacji dzieci i młodzieży*. Psychiatr. Pol. 2020; 54(1): 35–50.
2. Xiao X, Kuang Z, Burke BJ, Chushak Y, Farmer BL, Mirau PA i wsp. *In silico discovery and validation of neuropeptide-Y-binding peptides for sensors*. J. Phys. Chem. B. 2020; 124(1): 61–68.
3. McKay FM, McCoy CJ, Crooks B, Marks NJ, Maule AG, Atkinson LE i wsp. *In silico analyses of neuropeptide-like protein (NLP) profiles in parasitic nematodes*. Int. J. Parasitol. 2022; 52(1): 77–85.
4. Kuromitsu J, Yokoi A, Kawai T, Nagasu T, Aizawa T, Haga S i wsp. *Reduced neuropeptide Y mRNA levels in the frontal cortex of people with schizophrenia and bipolar disorder*. Brain Res. Gene Expr. Patterns. 2001; 1(1): 17–21.
5. Caberlotto L, Hurd YL. *Reduced neuropeptide Y mRNA expression in the prefrontal cortex of subjects with bipolar disorder*. Neuroreport. 1999; 10(8): 1747–1750.
6. Sandberg JV, Jakobsson J, Pålsson E, Landén M, Mathé AA. *Low neuropeptide Y in cerebrospinal fluid in bipolar patients is associated with previous and prospective suicide attempts*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2014; 24(12): 1907–1915.
7. Wang AY, Lohmann KM, Yang CK, Zimmerman EI, Pantazopoulos H, Herring N i wsp. *Bipolar disorder type I and schizophrenia are accompanied by decreased density of parvalbumin – and somatostatin-positive interneurons in the parahippocampal region*. Acta Neuropathol. 2011; 122(5): 615–626.
8. Pantazopoulos H, Wiseman JT, Markota M, Ehrenfeld L, Berretta S. *Decreased numbers of somatostatin-expressing neurons in the amygdala of subjects with bipolar disorder or schizophrenia: Relationship to circadian rhythms*. Biol. Psychiatry 2017; 81(6): 536–547.

9. Tsuchimine S, Hattori K, Ota M, Hidese S, Teraishi T, Sasayama D i wsp. *Reduced plasma orexin-A levels in patients with bipolar disorder*. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019; 15: 2221–2230.
10. Li H, Lu J, Li S, Huang B, Shi G, Mou T i wsp. *Increased hypocretin (orexin) plasma level in depression, bipolar disorder patients*. *Front. Psychiatry* 2021; 12: 676336.
11. Ünler M, Ekmekçi Ertek İ, Afandiyeva N, Kavutçu M, Yüksel N. *The role of neuropeptide Y, orexin-A, and ghrelin in differentiating unipolar and bipolar depression: A preliminary study*. *Nord. J. Psychiatry* 2022; 76(3): 162–169.
12. Turan T, Uysal C, Asdemir A, Kılıç E. *May oxytocin be a trait marker for bipolar disorder?* *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38(12): 2890–2896.
13. Samson WK, Zhang JV, Avsian-Kretchmer O, Cui K, Yosten GL, Klein C i wsp. *Neuronostatin encoded by the somatostatin gene regulates neuronal, cardiovascular, and metabolic functions*. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(46): 31949–31959.
14. Yuan T, Sun Z, Zhao W, Wang T, Zhang J, Niu D. *Phoenixin: A newly discovered peptide with multi-functions*. *Protein Pept. Lett.* 2017; 24(6): 472–475.
15. McIlwraith EK, Zhang N, Belsham DD. *The regulation of phoenixin: A fascinating multidimensional peptide*. *J. Endocr. Soc.* 2021; 6(2): bvab192. doi: 10.1210/jendso/bvab192
16. Jiang JH, He Z, Peng Y, Jin W, Mu J, Xue H i wsp. *Effects of phoenixin-14 on anxiolytic-like behavior in mice*. *Behav. Brain Res.* 2015; 286: 39–48.
17. Hofmann T, Weibert E, Ahnis A, Ebelt U, Rose M, Klapp B i wsp. *Phoenixin is negatively associated with anxiety in obese men*. *Peptides* 2017; 88: 32–36.
18. Mirabeau O, Perlas E, Severini C, Audero E, Gascuel O, Possenti R i wsp. *Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening*. *Genome Res.* 2007; 17(3): 320–327.
19. Kim DK, Yun S, Son GH, Hwang JI, Park CR, Kim JI i wsp. *Coevolution of the spexin/galanin/kisspeptin family: Spexin activates galanin receptor type II and III*. *Endocrinology* 2014; 155(5): 1864–1873.
20. Porzionato A, Rucinski M, Macchi V, Stecco C, Malendowicz LK, De Caro R. *Spexin expression in normal rat tissues*. *J. Histochem. Cytochem.* 2010; 58(9): 825–837.
21. Walewski JL, Ge F, Gagner M, Inabnet WB, Pomp A, Branch AD i wsp. *Adipocyte accumulation of long-chain fatty acids in obesity is multifactorial, resulting from increased fatty acid uptake and decreased activity of genes involved in fat utilization*. *Obes. Surg.* 2010; 20(1): 93–107.
22. Reyes-Alcaraz A, Lee YN, Son GH, Kim NH, Kim DK, Yun S i wsp. *Development of spexin-based human galanin receptor type II-specific agonists with increased stability in serum and anxiolytic effect in mice*. *Sci. Rep.* 2016; 6: 21453.
23. Navarro VM, Bosch MA, León S, Simavli S, True C, Pinilla L i wsp. *The integrated hypothalamic tachykinin-kisspeptin system as a central coordinator for reproduction*. *Endocrinology* 2015; 156(2): 627–637.
24. Kim J, Semaan SJ, Clifton D, Steiner R, Dhamija S, Kauffman A. *Regulation of Kiss1 expression by sex steroids in the amygdala of the rat and mouse*. *Endocrinology* 2011; 152(5): 2020–2030.
25. De Bond JA, Smith JT. *Kisspeptin and energy balance in reproduction*. *Reproduction* 2014; 147(3): 53–63.
26. Mills EG, Izzi-Engbeaya C, Abbara A, Comninos AN, Dhillo WS. *Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behaviour*. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021; 17(2): 97–113.

27. Cardon M, Ron-Harel N, Cohen H, Lewitus GM, Schwartz M. *Dysregulation of kisspeptin and neurogenesis at adolescence link inborn immune deficits to the late onset of abnormal sensorimotor gating in congenital psychological disorders*. Mol. Psychiatry 2010; 15(4): 415–425.
28. Pałasz A, Janas-Kozik M, Borrow A, Arias-Carrión O, Worthington JJ. *The potential role of the novel hypothalamic neuropeptides nesfatin-1, phoenixin, spexin and kisspeptin in the pathogenesis of anxiety and anorexia nervosa*. Neurochem. Int. 2018; 113: 120–136.
29. Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Poulton R. *Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: Developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort*. Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60(7): 709–717.
30. Dickstein DP, Rich BA, Pradella AG, Towbin KE, Pine DS, Leinbenluft E. *Comorbid anxiety in phenotypes of pediatric bipolar disorder*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2005; 15(4): 534–548.
31. Pałasz A, Tyszkiewicz-Nwafor M, Suszka-Świtek A, Bacopoulou F, Dmitrzak-Węglarz M, Dutkiewicz A i wsp. *Longitudinal study on novel neuropeptides phoenixin, spexin and kisspeptin in adolescent inpatients with anorexia nervosa – Association with psychiatric symptoms*. Nutri. Neurosci. 2021; 24(11): 896–906.
32. Zasada I, Wilczyński KM, Żmijowska A, Janas-Kozik M. *Quality of life in anorexia nervosa patients – A review study*. Psychiatr. Psychol. Klin. 2018; 18(2): 212–216.
33. Kask J, Ekselius L, Brandt L, Kollia N, Ekblom A, Papadopoulos FC. *Mortality in women with anorexia nervosa: The role of comorbid psychiatric disorders*. Psychosom. Med. 2016; 78(8): 910–919.
34. Lunde AV, Fasmer OB, Akiskal KK, Akiskal HS, Oedegaard KJ. *The relationship of bulimia and anorexia nervosa with bipolar disorder and its temperamental foundations*. J. Affect. Disord. 2009; 115(3): 309–314. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.012>
35. McElroy SL, Frye MA, Hellemann G, Altschuler L, Leverich GS, Suppes T i wsp. *Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder*. J. Affect. Disord. 2011; 128(3): 191–198. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.037>
36. Yang F, Huang P, Shi L, Liu F, Tang A, Xu S. *Phoenixin 14 inhibits high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in experimental mice*. Drug. Des. Dev. Ther. 2020; 14: 3865–3874.
37. Schalla MA, Stengel A. *The role of phoenixin in behavior and food intake*. Peptides 2019; 114: 38–43. doi:10.1016/j.peptides.2019.04.002
38. Billert M, Rak A, Nowak KW, Skrzypski M. *Phoenixin: More than reproductive peptide*. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(21): 8378.
39. Guvenc G, Altinbas B, Kasıkcı E, Ozyurt E, Bas A, Udum D i wsp. *Contingent role of phoenixin and nesfatin-1 on secretions of the male reproductive hormones*. Andrologia 2019; 51(11): e13410. doi: 10.1111/and.13410
40. Pałasz A, Bogus K, Suszka-Świtek A, Kaskosz A, Saint-Remy S, Piwowarczyk-Nowak A i wsp. *The first identification of nesfatin-1-expressing neurons in the human bed nucleus of the stria terminalis*. J. Neural Transm. (Vienna) 2019; 126(3): 349–355.
41. Mills EG, Izzi-Engbeaya Ch, Abbara A, Comninou A, Dhillo WS. *Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behaviour*. Nat. Rev. Endocrinol. 2021; 17(2): 97–113.
42. Behrooz M, Vaghef-Mehrabany E, Maleki V, Pourmoradian S, Fathifar Z, Ostadrahimi A. *Spexin status in relation to obesity and its related comorbidities: A systematic review*. J. Diabetes Metab. Disord. 2020; 19(2): 1943–1957.
43. Behrooz M, Vaghef-Mehrabany E, Moludi J, Ostadrahimi A. *Are spexin levels associated with metabolic syndrome, dietary intakes and body composition in children?* Diabetes Res. Clin. Pract. 2021; 172: 108634.

44. Behrooz M, Vaghef-Mehrabany E, Ostadrahimi A. *Different spexin level in obese vs normal weight children and its relationship with obesity related risk factors*. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2020; 30(4): 674–682.
45. Khadir A, Kavalakatt S, Madhu D, Devarajan S, Abubaker J, Al-Mulla F i wsp. *Spexin as an indicator of beneficial effects of exercise in human obesity and diabetes*. Sci. Rep. 2020; 10(1): 10635.
46. Trevisan CM, Montagna E, Oliveira de R, Christofolini DM, Barbosa CP, Crandall KA i wsp. *Kisspeptin/GPR54 system: What do we know about its role in human reproduction?* Cell. Physiol. Biochem. 2018; 49(4): 1259–1276.
47. Nikisch G, Baumann P, Liu T, Mathe AA. *Quetiapine affects neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in cerebrospinal fluid from schizophrenia patients: Relationship to depression and anxiety symptoms and to treatment response*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2012; 15(8): 1051–1061.
48. Pałasz A, Żarczyński P, Bogus K, Mordecka-Chamera K, Della Vecchia A, Skałbania J i wsp. *Modulatory effect of olanzapine on SMIM20/phoenixin, NPQ/spexin and NUCB2/nesfatin-1 gene expressions in the rat brainstem*. Pharmacol. Rep. 2021; 73(4): 1188–1194.

Adres: Lena Cichoń

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,

Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieków Rozwojowego,

Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II w Sosnowcu

e-mail: lenacichon@interia.pl

Otrzymano: 23.07.2022

Zrecenzowano: 27.09.2022

Przyjęto do druku: 5.10.2022