

**DOKTORAND:** Maren Caroline Frogner Werner

**GRAD:** Philosophiae doctor

**FAKULTET:** Det medisinske fakultet

**INSTITUTT:** NORMENT, Norwegian Centre for Mental Disorders Research

**FAGOMRÅDE:** Psykiatri

**VEILEDERE:** Nils Eiel Steen, Ole Andreas Andreassen, Katrine Verena Wirgenes

**DISPUTASDATO:** 29.11.22

**AVHANDLINGENS TITTEL:** *Immune abnormalities and treatment resistance in severe mental disorders: the role of polygenic risk, infections and autoimmunity*

**Et kort POPULÆRVITENSKAPELIG SAMMENDRAG (NORSK) settes inn her:**

Schizofreni og bipolar lidelse er alvorlige psykiske lidelser kjennetegnet av psykotiske symptomer, kraftige stemningssvingninger og redusert funksjon. Kunnskapen om hvorfor noen personer utvikler disse tilstandene og hvordan behandlingen kan tilpasses best mulig, er mangelfull. Vi vet at schizofreni og bipolar lidelse har betydelige arvelige komponenter og at personer med lidelsene ser ut til å ha en mild betennelsestilstand i kroppen. Dette gjør det interessant å studere sammenhenger mellom genetisk risiko og immunsystemet og behandling ved disse lidelsene.

I avhandlingen *Immune abnormalities and treatment resistance in severe mental disorders: the role of polygenic risk, infections and autoimmunity* undersøkte Maren C. Frogner Werner og kollegaer hvilken rolle genetisk risiko for sykdom, tidlige infeksjoner og autoimmune sykdommer spiller for endringer i nivå av immunstoffer ved schizofreni og bipolar lidelse, og om manglende effekt av antipsykotisk medisin har sammenheng med genetisk risiko for schizofreni.

De fant tegn til at autoimmun sykdom, grad av genetisk risiko for schizofreni og genetikk relatert til kognitive evner kan spille en liten rolle for endringene i immunaktivitet hos disse pasientene.

De fant også at pasienter som har en høyere grad av genetisk risiko for schizofreni responderer dårligere på medisiner.

Totalt sett synes de sparsomme funnene å indikere at betennelse hos personer med alvorlige psykiske lidelser i hovedsak forklares av andre faktorer enn tidligere infeksjoner, autoimmune sykdommer eller genetisk risiko for lidelsene eller relaterte tilstander. Dette er viktig kunnskap, men vi må lete videre for å finne gode forklaringer på immunmekanismer ved disse lidelsene. Funnene viser også at genetiske faktorer som er involvert i utviklingen av schizofreni synes å være av betydning for behandlingsresponsen.

**DOCTORAL CANDIDATE:** Maren Caroline Frogner Werner

**DEGREE:** Philosophiae doctor

**FACULTY:** Faculty of Medicine

**DEPARTMENT:** NORMENT, Norwegian Centre for Mental Disorders  
Research

**AREA OF EXPERTICE:** Psychiatry

**SUPERVISORS:** Nils Eiel Steen, Ole Andreas Andreassen, Katrine  
Verena Wirgenes

**DATE OF DISPUTATION:** 29.11.22

**DISSERTATION TITLE:** *Immune abnormalities and treatment resistance in  
severe mental disorders: the role of polygenic risk,  
infections and autoimmunity*

**Et kort FAGRETTET SAMMENDRAG (ENGELSK) settes inn her:**

Schizophrenia and bipolar spectrum disorders are severe mental disorders with overlapping clinical features and risk factors. The exact underlying biological mechanisms are not clear; however, both disorders have high estimated heritability and genetic signals from immune loci, associations with previous infections and autoimmune comorbidity indicate a link with the immune system, further supported by repeated findings of abnormal levels of peripheral immune markers in these disorders. Standard pharmacological treatment is ineffective for about one third of patients, causing a significant burden.

In the current thesis we investigated whether genetic susceptibilities identified for autoimmune diseases, mental disorders, cognition and personality traits, number of previous infections and presence of autoimmune disease could explain immune marker aberrations in patients with

severe mental disorders. Additionally, we investigated whether genetic susceptibility to schizophrenia is related to treatment resistance to antipsychotics.

Participants were included from the ongoing Thematically Organized Psychosis study, and well-adjusted analysis of covariance and logistic regression were applied to test associations.

There were few associations, except for between autoimmune disease, genetic susceptibility to schizophrenia and genetics associated with educational attainment and some of the immune markers. Moreover, we found an association between higher genetic susceptibility to schizophrenia and treatment resistance to antipsychotics. Our findings indicate a small role for autoimmune mechanisms and genetic susceptibilities to schizophrenia and educational attainment in low-grade inflammation in severe mental disorders, and for genetic susceptibility to schizophrenia in treatment resistance to antipsychotics. The very little explained variance and few associations suggest that immune marker abnormalities in these disorders are mainly explained by other factors.