

Explorando o componente inflamatório da esquizofrenia

Targeting the inflammatory component of schizophrenia

HASSAN RAHMOUNE¹, LAURA W. HARRIS¹, PAUL C. GUEST¹, SABINE BAHN^{1,2}

¹ Departamento de Engenharia Química e Biotecnologia, Universidade de Cambridge, Tennis Court Road, Cambridge, UK.

² Departamento de Neurociências, Centro Médico Erasmus, Rotterdam, Holanda.

Recebido: 23/9/2012 – Aceito: 7/11/2012

Resumo

A esquizofrenia é uma doença heterogênea caracterizada por um conjunto de manifestações clínicas. Um grande número de estudos ao longo dos últimos 20 anos apontou para anormalidades no sistema imune em pacientes que sofrem dessa condição. Em adição, tem sido mostrado que a psicose e a disfunção cognitiva associadas com a esquizofrenia estão ligadas a doenças autoimunes. Aqui, revisamos a evidência que sugere que um *status* pró-inflamatório do sistema imune induz sintomas psicopatológicos e pode estar envolvido na fisiopatologia dessa principal doença mental. Também propomos que futuros estudos pré-clínicos e clínicos deveriam levar em conta tais causas predefinidas e o *status* do componente inflamatório. Estratificação de pacientes e estratégias de medicina personalizada baseadas no direcionamento ao componente inflamatório da doença poderiam ajudar na redução de sintomas e da progressão da doença. Por fim, isso poderia levar a novos conceitos na identificação de alvos moleculares em esquizofrenia e estratégias de descoberta de drogas.

Rahmoune H, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2013;40(1):28-34

Palavras-chave: Esquizofrenia, inflamação, sistema imune, biomarcadores.

Abstract

Schizophrenia is a heterogeneous disease characterised by an array of clinical manifestations. A large number of studies over the last 20 years have pointed towards immune system abnormalities in patients suffering from this condition. In addition, the psychosis and cognitive dysfunction associated with schizophrenia have been shown to be linked with autoimmune diseases. Here, we review the evidence, which suggests that a pro-inflammatory status of the immune system induces psychopathologic symptoms and may be involved in the pathophysiology of this major mental illness. We also propose that future preclinical and clinical studies should take such pre-defined causes and the dynamic status of the inflammatory component into account. Patient stratification and personalised medicine strategies based on targeting the inflammatory component of the disease could help in alleviation of symptoms and slowing disease progression. Ultimately, this could also lead to novel concepts in schizophrenia target/molecular identification and drug discovery strategies.

Rahmoune H, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2013;40(1):28-34

Keywords: Schizophrenia, inflammation, immune system, biomarkers.

Introdução

A esquizofrenia é uma desordem psiquiátrica complexa que afeta aproximadamente 1% da população mundial. Embora considerável progresso tenha sido feito na busca por fatores contribuidores, a etiologia da doença está longe de ser compreendida. Heterogeneidade mediante o início e a progressão da esquizofrenia é um fator principal, diminuindo o progresso científico no campo. Outro fator complicador é a sobreposição de sintomas com outras desordens psiquiátricas e neurológicas e permanece obscuro se as diferentes manifestações refletem subtipos com diferentes etiologias ou se diversas síndromes clínicas podem possuir patologias que se sobrepõem. Esses fatores levaram a um alto número de diagnósticos errôneos usando o atual sistema subjetivo de classificação clínica¹. Por essa razão, agora há intenso esforço para identificar medidas mais empíricas baseadas em impressões digitais moleculares que suportem a etiologia da doença. Um problema é a necessidade de identificar biomarcadores periféricos, os quais possam ser facilmente medidos clinicamente. Previamente, o principal foco da pesquisa em esquizofrenia foi identificar mudanças fisiopatológicas no cérebro, um biomaterial que é largamente inacessível aos clínicos para propósitos de diagnóstico. Então, aspectos da desordem que sejam refletidos nos tecidos periféricos são um importante foco para a descoberta de biomarcadores.

Aqui, revisamos os avanços feitos na elucidação e potencial uso do componente imunológico da esquizofrenia. Há considerável evidên-

cia indicando a significância da neuroinflamação e da imunogenética na esquizofrenia². Isso tem sido caracterizado por aumentada concentração sérica de muitas citocinas pró-inflamatórias. As interações fisiológicas entre o cérebro e o sistema imune também têm sido bem estabelecidas^{3,4}. Em resposta a insultos ambientais, indivíduos com esquizofrenia podem desenvolver um sistema imune comprometido⁵.

Há também uma contribuição genética para a esquizofrenia, com estimativas de herdabilidade variando de 30% a 85%^{4,6}. Entretanto, a genética exata dessas desordens está longe de ser elucidada. Estudos prévios sugerem que diversos fatores genéticos, endógenos e ambientais estão envolvidos, e eles podem interagir para trazer à tona manifestações específicas da doença⁷. A interação precisa entre a vulnerabilidade genética para desenvolver esquizofrenia e os fatores ambientais ainda é desconhecida. Entretanto, estudos de ligação e associação têm sido conduzidos em uma tentativa de identificar genes de suscetibilidade candidatos para a esquizofrenia e outras desordens psiquiátricas⁸. Estudos genéticos identificaram uma associação de polimorfismos relacionados à inflamação. O *cluster* de gênico de interleucina 1 (IL-1) foi sugerido recentemente em esquizofrenia⁹. Entretanto, é improvável que o elevado risco de desenvolvimento da desordem seja devido a um único gene e é mais plausível que seja devido a uma combinação de diversos diferentes genes. Até mesmo para os polimorfismos gênicos mais promissores, tais como a neuregulina 1, o risco adicional é baixo, na razão de aproximadamente 2%, em vez de 1% de risco visto na população em geral¹⁰.

Estudos em sistema nervoso central

O *status* pró-inflamatório associado com doenças neuropsiquiátricas tem sido investigado extensivamente e bem estabelecido¹¹. A ativação do sistema imune no cérebro foi sugerido pela observação de níveis aumentados de IL-1 β no fluido cerebrospinal em pacientes em primeiro episódio de esquizofrenia¹². O desenvolvimento cerebral é também conhecido por ser regulado por agentes pró-inflamatórios^{13,14}. Infecção materna durante a gravidez pode aumentar o risco de desenvolver esquizofrenia, por impactar o estágio de neurodesenvolvimento no feto. Isso é devido ao fato de que o equilíbrio entre agentes pró e anti-inflamatórios pode influenciar o desenvolvimento do cérebro e o comportamento¹⁵.

O perfil transcriptômico de cérebros *post-mortem* ou tecidos periféricos pode prover úteis informações a respeito dos processos biológicos perturbados em desordens do sistema nervoso central (SNC). O nível de expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias em modelos pré-clínicos de esquizofrenia e seres humanos mostrou ser aumentado na região do córtex cerebral pré-frontal¹⁶. Diversos estudos transcriptômicos mostraram que genes relacionados à inflamação, os quais têm seu nível de expressão aumentada em cérebros esquizofrênicos, também estão associados com oligodendrócitos e células endoteliais. Nessas células a transcrição pode ser induzida pelas citocinas inflamatórias fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon alfa (IFN- α) e interferon gama (IFN- γ)¹⁷⁻¹⁹. Entretanto, esses efeitos são provavelmente confundidos por tratamento com drogas antipsicóticas, dieta pobre ou estilo de vida pouco saudável, os quais são frequentemente associados a estágios crônicos da doença¹⁵.

A disponibilidade de tecidos, os quais sejam mais acessíveis, é necessária para aplicar essas abordagens clínicas. Um estudo recente realizou análise de dados de perfis transcriptômicos de 33.698 genes em 79 doenças humanas²⁰. Os resultados sugerem que, enquanto células sanguíneas totais partilham significativa similaridade de expressão gênica com tecidos do SNC, a correlação entre transcritos presentes em ambos foi em torno de 0,5, a qual foi menor do que componentes do sistema imune (0,64) e comparável a tecidos somáticos (0,57). Os autores concluíram que a expressão gênica em células sanguíneas totais é somente parcialmente correlacionada com o visto em tecidos cerebrais.

Há também numerosos relatos de anormalidades imunes no SNC e sistema periférico de pacientes com esquizofrenia²¹⁻²³. Níveis de citocina foram medidos em cérebro e fluido cerebrospinal (CSF) e soro sanguíneo de pacientes com esquizofrenia, e uma diminuída resposta inflamatória foi ligada a uma menor produção de citocinas T auxiliares (Th)-1²⁴. A glândula pituitária é conhecida por estar envolvida na regulação do SNC e dos tecidos periféricos por meio da liberação de hormônios envolvidos em funções corporais vitais. Dessa forma, a pituitária provê um elo regulatório entre o sangue e o cérebro. Além disso, a pituitária é controlada por estímulos inflamatórios, como a produção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio de crescimento (GH) e hormônio estimulante da tireoide aparentemente regulados por IL-6²⁵. Uma das primeiras evidências diretas refletindo um *status* pró-inflamatório no cérebro no início da doença foi provido por Van Berckel *et al.*²⁶. Usando técnica de imagem por tomografia de emissão pósitron, Van Berckel *et al.* mostraram ativação da micróglia nos cérebros de pacientes esquizofrênicos dentro dos cinco anos após o início da doença. Estudos pré-clínicos e clínicos posteriores são necessários para revelar a causalidade do *status* pró-inflamatório do sangue e cérebro em doenças neuropsiquiátricas tais como esquizofrenia. Entretanto, nas décadas passadas, cientistas estipularam que agentes infecciosos (por exemplo, vírus herpes simples, vírus Epstein-Barr e toxoplasma) podem ser uma possível causa para a esquizofrenia²⁷ e tal fenômeno pode ser explicado por infecções crônicas ou um *status* imune comprometido. Finalmente, um grande conjunto de dados estipulou que fatores ambientais como estresse oxidativo desempenham um papel maior causando ou exacerbando o componente inflamatório da esquizofrenia²⁸.

Estudos periféricos

A inflamação tem sido associada à esquizofrenia por décadas, e estudos de mudanças em moléculas inflamatórias podem levar a meios de estratificação de pacientes anteriormente ao tratamento antipsicótico²⁹. Um estudo prévio que realizou uma metanálise revelou alterações em citocinas em sangue e fluido cerebrospinal de pacientes com esquizofrenia³⁰. Numerosos estudos relataram que alterações pró-inflamatórias circulatórias e celulares estão associadas à esquizofrenia³¹. Análise do padrão do transcriptoma em monócitos circulantes isolados de pacientes que sofrem de esquizofrenia e desordem bipolar mostrou um *status* pró-inflamatório associado com monócitos e ativação de células T³². Entretanto, alguns desses estudos renderam um cenário inconsistente, o qual mais provavelmente é devido a diferenças no número ou tipo de citocinas medidas^{33,34} ou à presença de fatores que podem causar confusão, tais como diferentes subtipos da doença, comorbidade, duração da doença e o fato de que pacientes foram tratados com antipsicóticos. Em adição, muitos desses estudos foram realizados usando células mononucleares periféricas de sangue (PBMC), as quais podem levar a inconsistências relacionadas a diferenças nos procedimentos de isolamento utilizados. A “teoria de célula macrófago-T da depressão e esquizofrenia”³⁵ postula um estado inflamatório aberrante de monócitos, macrófagos e células T em pacientes com desordem de humor ou esquizofrenia estão contribuindo para a doença. Níveis aberrantes de citocinas inflamatórias podem desestabilizar a função cerebral e o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA), o qual leva a mudanças de humor e comportamento. A maioria dos estudos focou nos níveis séricos de neopterin ou outras citocinas em abordagens direcionadas, e estas demonstraram a presença de um estado inflamatório aberrante em pacientes psiquiátricos. Entretanto, isso levou a resultados inconsistentes, já que determinações simples não são precisas ou robustas o suficiente para medir, de maneira consistente, alterações na função imune.

Em um estudo objetivando a identificação proteômica de assinaturas e vias moleculares fundamentais da esquizofrenia, realizamos uma análise por imunensaio multiplexado de amostras de soro de pacientes esquizofrênicos no primeiro episódio que não haviam utilizado drogas, resultando em uma assinatura da doença³⁶. Interessantemente, muitas dessas moléculas foram implicadas previamente em pacientes com doenças autoimunes^{37,38} ou metabólicas³⁹. Estudos posteriores dessas vias podem resultar em importantes avanços na pesquisa de esquizofrenia, bem como poderiam levar à estratificação de pacientes anteriormente ao tratamento. Também poderiam levar ao desenvolvimento de novas terapias suplementares, as quais teriam como alvo aspectos inflamatórios da doença. Estudos recentes exploraram a possibilidade do uso de drogas imunomodulatórias, tais como inibidores de ciclo-oxigenase-2 (COX-2), e estes foram relatados como possuindo efeitos benéficos nos sintomas da esquizofrenia^{40,41}. Em adição, compostos antidiabéticos, como agentes insulino-sensibilizantes, já foram utilizados tendo por objetivo os déficits cognitivos de pacientes com doença de Alzheimer e poderiam ser igualmente testados para melhorar sintomas similares em esquizofrenia⁴².

Doenças inflamatórias/autoimunes e esquizofrenia

A ativação de certas células do sistema imune em resposta a uma infecção ou a uma inflamação de baixo nível em andamento pode contribuir para doenças mentais. É sabido que o estresse psicossocial pode contribuir para o início de doenças autoimunes ou afetar seu curso mediante o dano na regulação da reatividade imune⁴³. Eaton *et al.* sugeriram que a correlação entre diversas doenças autoimunes e alguns casos de esquizofrenia pode contribuir para o desenvolvimento da doença³⁸. Além disso, outros estudos já ligaram um *status* imune disfuncional a algumas características clínicas da esquizofrenia^{44,45}. Também foi hipotetizado que a esquizofrenia partilha características clínicas, epidemiológicas e genéticas com outras doenças autoimunes^{43,46}. Um estudo recente realizou uma análise de registros

compreensíveis do sistema de saúde dinamarquês, o qual rastreou um grupo de dinamarqueses ($n = 7.704$) composto por indivíduos diagnosticados com esquizofrenia, entre 1981 e 1998³⁸. Os resultados mostraram que os indivíduos que desenvolveram qualquer uma de nove diferentes desordens autoimunes tinham um risco aumentado de 1,45 vez de desenvolver esquizofrenia. A ligação entre doenças inflamatórias, tais como lúpus sistêmico eritematoso (SLE), e condições psiquiátricas tem sido bem documentada. Por exemplo, disfunções cognitivas e psicose, as quais são associadas com esquizofrenia, podem também ser encontradas em pacientes sofrendo de SLE^{47,48}. Além disso, mecanismos autoimunes podem desempenhar um papel na etiologia da esquizofrenia, como mostrado pela presença de elevados níveis de anticorpos no sangue, fluido cerebrospinal e cérebro de pacientes esquizofrênicos⁴⁹. Mais recentemente, relatos que diversas moléculas pró-inflamatórias estão elevadas em pacientes com esquizofrenia de primeira ordem³⁶. Interessantemente, essas mesmas moléculas estão elevadas em pacientes de SLE⁵⁰.

É bem estabelecido que complicações obstétricas e trauma perinatal estão associados a uma aumentada chance de a prole desenvolver esquizofrenia mais tarde, embora de maneira geral essas associações sejam fatores contribuidores. Infecções virais durante a gravidez têm sido ligadas a aumentada chance de desenvolvimento de esquizofrenia na prole⁵¹. Estudos usando um modelo animal roedor de esquizofrenia levou à sugestão de que infecção materna durante a embriogênese contribui para a ativação da microglia na prole, o que pode representar um fator contribuidor para a patogênese da esquizofrenia⁵². Também, a ocorrência de esquizofrenia é mais comum naqueles nascidos do inverno ao início da primavera, quando as infecções são mais frequentes⁵³.

Estudos de imagem do cérebro usando tomografia de emissão pósitron também sugeriram que a neuropatologia da esquizofrenia está associada à função alterada do sistema imune. Doorduyn *et al.*⁵⁴ usaram o ligante do receptor de benzodiazepina, isoquinolina (R)-N-11C-metil-N-(1-metilpropil)-1-(2-clorofenil), como um ligante para a imagem por tomografia de emissão pósitron (PET), e acharam que a neuroinflamação caracterizada por ativação de células da microglia está associada com psicose esquizofrenia-relacionada. Além disso, as moderadas propriedades anti-inflamatórias de antipsicóticos são imaginadas como estando envolvidas objetivando o componente inflamatório da esquizofrenia, por atuarem como agentes anti-inflamatórios⁵⁵. Além disso, agentes moduladores inflamatórios têm sido ligados ao dano do sistema vascular em esquizofrenia^{56,57}, e pacientes com esquizofrenia têm expectativa de vida reduzida em aproximadamente 15 anos, o que pode estar relacionado ao desenvolvimento de condições cardiovasculares⁵⁸.

Criando modelos do componente inflamatório da esquizofrenia

Embora se pense que desordens psiquiátricas se manifestam principalmente como uma disfunção do SNC, muitas alterações têm sido encontradas também em tecidos periféricos. Isso não é surpreendente considerando o papel que o sangue desempenha transportando fatores reguladores chave, tais como hormônios, nutrientes e moléculas imunorrelacionadas, as quais podem afetar a função cerebral. Por exemplo, diversas alterações do sistema imune têm sido relatadas em desordem depressiva maior e esquizofrenia^{59,60}, incluindo uma mudança de resposta imune humoral (tipo 2) para celular (tipo 1). Conduzimos extensivos estudos na função celular em esquizofrenia, a qual sugere que mudanças no sistema imune podem também ser vistas em células T antigênicas estimuladas de pacientes⁶¹. Mostramos que um desafio *in vitro* de células mononucleares periféricas do sangue (PBMC) de esquizofrênicos e indivíduos controle resultou na identificação de vias metabólicas e sinalização alterada⁶². As mudanças incluem uma alteração esquizofrenia-específica na taxa de proliferação, metabolismo de glicose e desequilíbrio de diferentes subpopulações de células T. Ainda, diferenças em enzimas glicolíticas em PBMC foram consistentes com estudos prévios de tecido cerebral *post-mortem* e amostras de fluido cerebrospinal com respeito a mudanças na

glicorregulação e metabolismo energético⁶³. Interessantemente, essas amostras não foram aparentes em células não estimuladas.

PBMC expressam o transportador de glicose 1 (GLUT1) e vários receptores de neurotransmissores, tais como dopamina D2, 5-hidroxitriptamina (HT) 2A, 5HT2C, 5HT1A e receptores de acetilcolina nicotínicos, os quais são similares àqueles encontrados em cérebro⁵⁹. Isso torna a cultura dessas células um modelo potencialmente útil para a investigação de mecanismos envolvidos em anormalidades metabólicas em esquizofrenia e/ou ação de drogas antipsicóticas. Interessantemente, mudanças moleculares relacionadas à esquizofrenia parecem ser normalizadas em PBMC em resposta ao tratamento, e isso foi associado com remissão da doença⁶⁴. Outros estudos mostraram que linfócitos periféricos de pacientes com esquizofrenia diminuíram a expressão do receptor de reelin, uma protease serínica associada com a patologia da esquizofrenia⁶⁵. Em adição, anormalidades de ácidos graxos, incluindo elevados níveis de fosfolipase A2 e sinalização prejudicada de prostaglandinas, têm sido identificadas e ligadas à reduzida resposta na lavagem de pele com niacina em pacientes esquizofrênicos⁶⁶.

Recentemente, aplicamos um imunoenensaio multiplexado em combinação com um perfil proteômico por espectrometria de massas para prover leituras dinâmicas que provavelmente levem a perspectivas moleculares mais profundas sobre a disfunção celular associada com a esquizofrenia. Usamos um novo sistema *ex vivo* de sangue total (TruCulture™) na presença ou ausência de um desafio imune para investigar a liberação diferencial de moléculas de células sanguíneas no início da doença⁶⁷. Esse modelo celular se aproxima mais intimamente de condições *in vivo* da atividade de células imunes comparadas a modelos PBMC isolados. Nove moléculas mostraram um estado imunológico comprometido em esquizofrenia comparado àquele de controles e isso foi replicado em um grupo independente. Análise de vias *in silico* mostrou que essas moléculas possuíam papéis em função endotelial celular, inflamação, resposta de fase aguda e via de fibrinólise.

Ligações entre disfunção imune e metabólica em esquizofrenia

Há evidência de que existem associações funcionais entre os sistemas imune periférico e central^{4,68,69}. Por exemplo, alterações na proteína ligadora de cálcio S100B associada à barreira hematoencefálica têm sido ligadas com esquizofrenia em ambos os níveis: central e periférico^{70,71}. Um estudo recente mostrou que a secreção de S100B por células T CD8+ ativa monócitos e granulócitos, sugerindo uma comunicação cruzada entre células do sistema imune inato e adaptativo na mediação de tais respostas inflamatórias⁷².

Estudos recentes sugerem que perturbações na função do sistema imune vistas em desordens psiquiátricas podem resultar da falha em montar uma resposta inflamatória apropriada e esta poderia estar relacionada a um metabolismo prejudicado^{61,73}. É provável que respostas inflamatórias consumam grandes quantidades de energia⁷⁴. Em apoio a isso, mostramos recentemente que a glicólise pode estar comprometida após estimulação de PBMC tomadas de pacientes esquizofrênicos⁷⁵. Isso é consistente também com outros estudos mostrando que indivíduos esquizofrênicos não submetidos a drogas podem ter sinalização de insulina prejudicada, a qual regula a maior parte das vias metabólicas corporais^{76,77}.

A observação de que desordens metabólicas eram associadas à baixa condição sistêmica inflamatória levou a estudos ligando essas duas vias. Por exemplo, o tecido adiposo excessivo frequentemente associado com síndrome metabólica produz elevados níveis de proteínas como adipocinas, as quais foram implicadas na patogênese de doenças metabólicas incluindo diabetes, hipertensão e doença cardiovascular^{78,79}. No caso de desordens psiquiátricas, ainda não é claro se tais efeitos periféricos no metabolismo e na função imune são causa ou consequência de distúrbios no SNC. O SNC responde a processos inflamatórios por meio da ativação do eixo HPA e da produção do hormônio de estresse cortisol. De fato, o eixo HPA provê uma ligação funcional entre o controle central e periférico do metabolismo.

A maioria dos estudos identificou uma resposta anormal do eixo HPA na esquizofrenia⁸⁰, incluindo elevados níveis basais de cortisol plasmático e uma resposta menos intensa do cortisol ao estresse psicológico⁸¹. O cortisol antagoniza o efeito da insulina, induzindo gliconeogênese. Níveis cronicamente elevados de cortisol podem, dessa forma, levar a sintomas de síndrome metabólica, incluindo hiperglicemia, resistência à insulina e maior deposição de gordura visceral. Alterações em cortisol em pacientes esquizofrênicos têm sido consideradas fatores de confusão em estudos de características metabólicas devido aos altos níveis de estresse psicossocial experimentado pelos pacientes. Entretanto, anormalidades na tolerância à glicose têm sido achadas independentemente de mudanças nos níveis de cortisol⁸². Além disso, disfunção do eixo HPA pode estar mecanisticamente ligada ao equilíbrio de distribuição de substrato energético entre os sistemas periférico e central.

Uma das principais contribuições à comorbidade da esquizofrenia que poderia levar a uma resposta inflamatória inclui um aumentado risco à síndrome metabólica, ganho de peso e diabetes tipo II. Esses efeitos têm sido atribuídos principalmente a efeitos colaterais de medicamentos antipsicóticos atípicos, tais como clozapina e olanzapina⁸³. Entretanto, tolerância à glicose em jejum prejudicada foi relatada em casos de esquizofrenia de primeira ordem sem uso de antipsicóticos, sugerindo que anormalidades inerentes à doença em metabolismo de glicose já podem estar presentes nos estados iniciais da desordem^{77,84}. Também, efeitos na mudança da resposta inflamatória foram relatados em pacientes de primeira ordem²⁶. Interessantemente, nem todos os indivíduos esquizofrênicos desenvolvem tais efeitos, sugerindo que um meio empírico de prever respostas ao tratamento seria de grande benefício.

Recentemente, desenvolvemos um sistema de análise biológica combinando uma busca de biomarcadores, disponíveis na literatura e de um grande banco de dados próprio, associados com esquizofrenia⁸⁵. Essa análise mostrou categoricamente que “doença imunológica” e “resposta inflamatória” são as principais doenças associadas com essas listas moleculares e significativamente associadas com esquizofrenia. Além disso, a análise das principais vias canônicas dos estudos de biomarcadores do proteoma de soro em esquizofrenia proveu posterior evidência de alterada sinalização imunológica e/ou inflamatória em esquizofrenia⁸⁵.

Necessidade clínica

Há acordo agora de que há uma fundamental falta de entendimento das anormalidades biológicas associadas a doenças mentais severas, as quais ainda são definidas por vagas descrições de sintomas que não remetem à etiológica heterogeneidade dessas condições. Os regimes terapêuticos disponíveis são largamente destinados a aliviar os sintomas e podem apenas parar ou diminuir a progressão da doença em um estágio inicial. Então o diagnóstico precoce e preciso é essencial.

Muitos pacientes com doenças neuropsiquiátricas tais como esquizofrenia permanecem sem reconhecimento ou recebem um diagnóstico tardio ou errôneo. A taxa de reconhecimento de esquizofrenia em cuidados de saúde primários é menor que 50%. A principal razão para isso é que o atual diagnóstico de esquizofrenia é subjetivo. Isso é um resultado do complexo espectro de sintomas, a sobreposição desses sintomas com aqueles presentes em outras desordens mentais e a atual falta de marcadores empíricos para essas doenças. Além disso, menos do que 50% de pacientes esquizofrênicos respondem favoravelmente a um tratamento inicial com medicação antipsicótica^{86,87}. Isso é mais, provavelmente, um resultado de insuficiente compreensão dos fundamentos fisiopatológicos da esquizofrenia para prover informação ao diagnóstico ou guiar a seleção de um tratamento. Ademais, a farmacoterapia tradicional para a esquizofrenia usando drogas de “sucesso geral” normalmente leva à administração e à troca de fármacos múltiplas vezes até que uma resposta adequada seja alcançada. Talvez não seja surpreendente que haja uma baixa taxa na resposta ao tratamento e a recidiva seja algo comum⁸⁸.

A ideia das abordagens de medicamentos personalizados em psiquiatria poderia ser realizada mediante a utilização de biomar-

cadore moleculares que apontem subgrupos de pacientes baseando-se, para isso, no *status* inflamatório, metabólico e do eixo HPA. Um teste metabólico que reconheça tais subtipos pode também ser usado para identificar aqueles pacientes que mais provavelmente respondam a um particular tratamento⁸⁹. O desenvolvimento de marcadores empíricos imuno e neuroendócrinos e testes sanguíneos prognósticos e diagnósticos objetivos para desordens psiquiátricas, baseados em uma abordagem integral de análise proteômica, seria um grande avanço no campo da esquizofrenia. A descoberta de novos biomarcadores úteis no diagnóstico ou terapêutica envolve a realização do perfil de amostras biológicas na busca por mudanças moleculares qualitativas e quantitativas relacionadas à doença. Biomarcadores que apontem alterações no sistema imune, por exemplo, poderiam formar a base de novos testes empíricos para estratificação de pacientes no início e ao longo da progressão da doença. Isso, em último caso, pavimentará o caminho para a busca de novas estratégias medicinais com um foco no componente inflamatório da doença. Entretanto, efeitos ambientais (doenças sazonais) e comorbidades (diabetes e síndrome metabólica) associadas à esquizofrenia devem ser considerados quando essas estratégias são aplicadas.

A maioria dos estudos “ômicos” conduzidos nos sistemas periféricos e central documenta apenas uma associação entre o *status* pró-inflamatório e a esquizofrenia, e não uma causa ou efeito. Utilizamos de maneira bem-sucedida plataformas de identificação molecular para reconhecer assinaturas específicas de esquizofrenia em cérebro e soro relacionadas à função imune/inflamação^{23,36}. Esses e estudos de outros pesquisadores proveram perspectivas únicas a respeito de vias moleculares por trás da fisiopatologia da doença. No caso da esquizofrenia, os estudos agora avançaram ao estágio em que se pode distinguir indivíduos esquizofrênicos de controle com alta sensibilidade e especificidade e, parcialmente, pacientes com esquizofrenia de outros com outras desordens neuropsiquiátricas⁹⁰. Em particular, identificamos uma assinatura sanguínea da doença compreendida de um refinado painel de imunoenensaio 51-plex, o qual foi validado por meio de teste em um grande grupo independente de indivíduos com esquizofrenia (n = 577) e controles (n = 229). As 51 moléculas estão envolvidas em vias inflamatórias, hormonais e metabólicas, as quais são conhecidas por serem afetadas em esquizofrenia.

Há necessidade de os clínicos empregarem múltiplas estratégias para minimizar o risco inflamatório em pacientes esquizofrênicos em todos os estágios da doença. Estratégias alternativas de tratamento também têm sido tentadas para desordens do SNC associadas a perturbações metabólicas⁹¹. Por exemplo, agonistas do receptor ativado por proliferador de peroxissomo gama (PPAR- γ) com propriedades anti-inflamatórias e antidiabéticas têm sido usados para tratar sintomas comportamentais em autismo⁹² e déficits cognitivos associados a desordens neurodegenerativas⁹³. Em adição, essa abordagem também tem sido empregada como agente anti-inflamatório e neuroprotetor⁹⁴. Isso inclui o uso de antidiabéticos tais como inibidores de dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) ou agonistas de PPAR- γ ⁹⁵.

O componente inflamatório da doença poderia ser visado por agentes anti-inflamatórios novos ou já existentes, como terapias únicas ou conjuntas, para aliviar os sintomas ou contribuir ao tratamento da esquizofrenia. Estudos recentes já testaram o potencial do uso de agentes anti-inflamatórios para objetivar o componente inflamatório da esquizofrenia e melhorar a classificação clínica⁹⁶. Mais recentemente, ácido acetilsalicílico dado como terapia adjuvante ao tratamento antipsicótico regular foi usada para reduzir sintomas associados com desordens do espectro da esquizofrenia⁹⁷. Tal estratégia mostrou que esses agentes anti-inflamatórios foram benéficos no tratamento ou direcionamento de desordens mentais com esquizofrenia, já que a redução dos sintomas foi mais pronunciada naqueles indivíduos com alterações mais pronunciadas na função imune⁹⁷. Isso poderia ser de maior importância já que recentes estudos encontraram que alterações na resposta inflamatória podem contribuir para o desenvolvimento precoce da esquizofrenia²⁷, com a possibilidade de que certos agentes infecciosos possam contribuir para o início da doença⁹⁸.

Um estudo de prova de conceito já foi conduzido em humanos, e inibidores de cox-2 foram testados como um tratamento alternativo

à esquizofrenia¹¹. Estratégias similares poderiam também ser aplicadas em terapias futuras por meio do uso de terapias monoclonais para humanos ou biofármacos em pacientes esquizofrênicos. Já foi achado que, visando a peptídeos amiloides oligoméricos mediante imunização passiva com um anticorpo monoclonal de conformação seletiva, melhoram-se o aprendizado e a memória em um modelo animal de doença de Alzheimer⁹⁹. Também, um anticorpo monoclonal inibidor do receptor de IL-6, um anticorpo inibidor do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α – infliximab) e etanercept (uma proteína de fusão solúvel TNF-receptor-Fc) já estão em uso clínico para tratamento de pacientes de artrite reumatóide¹⁰⁰. Eles poderiam ser testados em pacientes sofrendo de distúrbios mentais como esquizofrenia, e portanto uma desvantagem dessa estratégia seria a ocorrência de potenciais efeitos colaterais como aumentados índices de infecção¹⁰¹. Isso poderia potencialmente contribuir, antes, para a exacerbação de sintomas que para o seu alívio. Dessa forma, testes clínicos bem desenhados são essenciais para futura pesquisa.

Um resultado bem-sucedido dos estudos baseados em biomarcadores deverá assistir clínicos na estratificação de pacientes esquizofrênicos para a seleção dos regimes terapêuticos mais apropriados. Isso reduzirá a incidência de efeitos inflamatórios, melhorará a aceitação dos pacientes e aumentará a proporção de pacientes que respondem favoravelmente à terapia no que se refere à psicopatologia.

Conclusão

É bem estabelecido que um *status* pró-inflamatório central e periférico é um componente significativo da esquizofrenia. Como estudos correntes e futuros objetivam investigar a relação entre causa e efeito do componente inflamatório da esquizofrenia, avanços nas plataformas de identificação molecular têm permitido a possibilidade de entender a doença no seu nível mais fundamental. Isso deverá formar o caminho para o desenvolvimento de testes baseados em biomarcadores para a estratificação de pacientes com base em seus perfis moleculares em diferentes estágios da doença. Objetivar o componente inflamatório de uma doença multifatorial como a esquizofrenia requer estudos clínicos e pré-clínicos bem projetados para correlacionar dados moleculares com classificação clínica. Essa compreensiva estratégia (Figura 1) deverá permitir o entendimento da etiologia da esquizofrenia e, mais

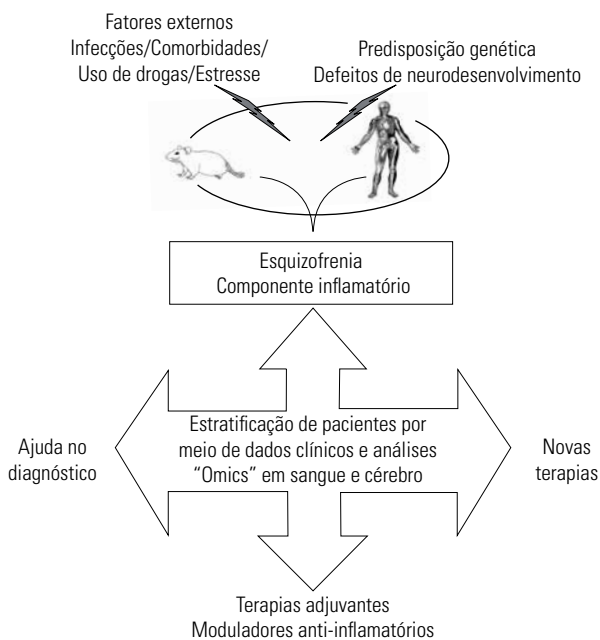


Figura 1. Diagrama esquemático representando a estratégia médica personalizada baseada no estudo do componente inflamatório da esquizofrenia.

precisamente, o papel do componente inflamatório nessa doença. Também permitirá desenvolver uma estratégia medicamentosa flexível e progressivamente personalizada baseada na estratificação de pacientes desde o início ao último estágio da doença. A proposta da mudança de paradigma visando ao componente inflamatório da esquizofrenia em diferentes estágios da doença poderá levar ao alívio de alguns sintomas, prevenir o início da doença e/ou diminuir sua progressão. Posteriores estudos nessa área poderiam também levar ao desenvolvimento de uma nova estratégia de descoberta de alvos baseada na estratificação de pacientes no nível molecular. Mais importante, há relatos conflitantes a respeito da natureza de agentes pró-inflamatórios, bem como de suas mudanças direcionais que estão associadas com esquizofrenia⁸⁵. Como o sistema imune é dinâmico e adaptável, o tratamento personalizado baseado em processos inflamatórios deve ser construído de maneira cautelosa de modo a manter o sistema imune do paciente finamente regulado durante todo o curso da doença.

Agradecimentos

Esta pesquisa foi apoiada pelo Instituto de Pesquisa Médica Stanley (SMRI), o programa de pesquisa da União Europeia FP7 SchizDX (referência do projeto 223427) e a Iniciativa de Medicamentos Inovadores NEWMEDS.

Referências

- Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1970;126(7):983-7.
- Kinney DK, Hintz K, Shearer EM, Barch DH, Riffin C, Whitley K, et al. A unifying hypothesis of schizophrenia: abnormal immune system development may help explain roles of prenatal hazards, post-pubertal onset, stress, genes, climate, infections, and brain dysfunction. *Med Hypotheses*. 2010;74(3):555-63.
- Muller N, Schwarz MJ. Immune system and schizophrenia. *Curr Immunol Rev*. 2010;6(3):213-20.
- Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nat Immunol*. 2004;5(6):575-81.
- Severance EG, Lin J, Sampson HA, Gimenez G, Dickerson FB, Halling M, et al. Dietary antigens, epitope recognition, and immune complex formation in recent onset psychosis and long-term schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;126(1-3):43-50.
- Tiwari AK, Zai CC, Müller DJ, Kennedy JL. Genetics in schizophrenia: where are we and what next? *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):289-303.
- Sawa A, Snyder SH. Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science*. 2002;296(5568):692-5.
- Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2002;7(4):405-11.
- Hänninen K, Katila H, Saarela M, Rontu R, Mattila KM, Fan M, et al. Interleukin-1 beta gene polymorphism and its interactions with neuregulin-1 gene polymorphism are associated with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258(1):10-5.
- Tosato S, Dazzan P, Collier D. Association between the neuregulin 1 gene and schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Bull*. 2005;31(3):613-7.
- Muller N, Myint AM, Schwarz MJ. The impact of neuroimmune dysregulation on neuroprotection and neurotoxicity in psychiatric disorders: relation to drug treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(3):319-32.
- Soderlund J, Schroder J, Nordin C, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Karlsson H, et al. Activation of brain interleukin-1beta in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2009;14(12):1069-71.
- Merrill JE. Tumor necrosis factor alpha, interleukin 1 and related cytokines in brain development: normal and pathological. *Dev Neurosci*. 1992;14(1):1-10.
- Mehler MF, Kessler JA. Hematopoietic and inflammatory cytokines in neural development. *Trends Neurosci*. 1997;20(8):357-65.
- Meyer U, Feldon J, Yee BK. A review of the fetal brain cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009;35(5):959-72.
- Paterson GJ, Ohashi Y, Reynolds GP, Pratt JA, Morris BJ. Selective increases in the cytokine, TNFalpha, in the prefrontal cortex of PCP-treated

- rats and human schizophrenic subjects: influence of antipsychotic drugs. *J Psychopharmacol.* 2006;20(5):636-42.
17. Saetre P, Emilsson L, Axelsson E, Kreuger J, Lindholm E, Jazin E. Inflammation-related genes up-regulated in schizophrenia brains. *BMC Psychiatry.* 2007;7:46.
 18. Altar CA, Vawter MP, Ginsberg SD. Target identification for CNS diseases by transcriptional profiling. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(1):18-54.
 19. Schmitt A, Leonardi-Essmann F, Durrenberger PF, Parlapani E, Schneider-Axmann T, Spanagel R, et al. Regulation of immune-modulatory genes in left superior temporal cortex of schizophrenia patients: a genome-wide microarray study. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12(3): 201-15.
 20. Sullivan PF, Fan C, Perou CM. Evaluating the comparability of gene expression in blood and brain. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B(3):261-8.
 21. Rothermundt M, Arolt V, Bayer TA. Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 2001;15(4):319-39.
 22. Arion D, Unger T, Lewis DA, Levitt P, Mirnics K. Molecular evidence for increased expression of genes related to immune and chaperone function in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2007;62(7):711-21.
 23. Martins-de-Souza D, Gattaz WF, Schmitt A, Rewerts C, Maccarrone G, Dias-Neto E, et al. Prefrontal cortex shotgun proteome analysis reveals altered calcium homeostasis and immune system imbalance in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259(3):151-63.
 24. Sperner-Unterwieser B. [Biological hypotheses of schizophrenia: possible influences of immunology and endocrinology]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2005;73(Suppl 1):S38-43.
 25. Lyson K, McCann SM. The effect of interleukin-6 on pituitary hormone release in vivo and in vitro. *Neuroendocrinology.* 1991;54(3):262-6.
 26. Van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, Kloet R, Schuitmaker A, Caspers E, et al. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry.* 2008;64(9):820-2.
 27. Yolken RH, Dickerson FB, Fuller Torrey E. Toxoplasma and schizophrenia. *Parasite Immunol.* 2009;31(11):706-15.
 28. Bitanhirwe BK, Woo TU. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):878-93.
 29. Herberth M, Schwarz E, Bahn S. Problems and promise of immunological factors as biomarkers for schizophrenia. *Biomark Med.* 2008;2(4):385-95.
 30. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011;70(7):663-71.
 31. Reale M, Patruno A, De Lutiis MA, Pesce M, Felaco M, Di Giannantonio M, et al. Dysregulation of chemo-cytokine production in schizophrenic patients versus healthy controls. *BMC Neurosci.* 2011;12:13.
 32. Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC, Heul-Nieuwenhuijzen L, Beumer W, Versnel MA, et al. The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(1):59-76.
 33. Cazzullo CL, Sacchetti E, Galluzzo A, Panariello A, Colombo F, Zagliani A, et al. Cytokine profiles in drug-naive schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2001;47(2-3):293-8.
 34. Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee HJ, Kim DJ, et al. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28(7):1129-34.
 35. Smith RS. A comprehensive macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia. *Med Hypotheses.* 1992;39(3):248-57.
 36. Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Harris LW, Wang L, Leweke FM, et al. Identification of a biological signature for schizophrenia in serum. *Mol Psychiatry.* 2011;17(5):494-502. doi: 10.1038/mp.2011.42. Epub 2011 Apr 12.
 37. Fessel WJ, Solomon GF. Psychosis and systemic lupus erythematosus: a review of the literature and case reports. *Calif Med.* 1960;92:266-70.
 38. Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen CY, Agerbo E, et al. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am J Psychiatry.* 2006;163(3):521-8.
 39. Volp AC, Alfenas Rde C, Costa NM, Minim VP, Stringueta PC, Bressan J. [Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(3):537-49.
 40. Müller N, Riedel M, Schwarz MJ. Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;255(2):149-51.
 41. Akhondzadeh S, Tabatabaee M, Amini H, Ahmadi Abhari SA, Abbasi SH, Behnam B. Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophr Res.* 2007;90(1-3):179-85.
 42. Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Efficacy of PPAR-gamma agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging.* 2011;32(9):1626-33.
 43. Wright P, Sham PC, Gilvarry CM, Jones PB, Cannon M, Sharma T, et al. Autoimmune diseases in the pedigrees of schizophrenic and control subjects. *Schizophr Res.* 1996;20(3):261-7.
 44. Jones AL, Mowry BJ, Pender MP, Greer JM. Immune dysregulation and self-reactivity in schizophrenia: do some cases of schizophrenia have an autoimmune basis? *Immunol Cell Biol.* 2005;83(1):9-17.
 45. Strous RD, Shoenfeld Y. Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: a comprehensive model updated and revisited. *J Autoimmun.* 2006;27(2):71-80.
 46. Pearce BD. Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a focus on mechanisms. *Mol Psychiatry.* 2001;6(6):634-46.
 47. Stojanovich L, Zandman-Goddard G, Pavlovich S, Sikanich N. Psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2007;6(6):421-6.
 48. Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(10):1498-502.
 49. Sirota P, Firer MA, Schild K, Tanay A, Elizur A, Meytes D, et al. Autoantibodies to DNA in multigene families with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1993;33(6):450-5.
 50. Matei I, Matei L. Cytokine patterns and pathogenicity in autoimmune diseases. *Rom J Intern Med.* 2002;40(1-4):27-41.
 51. Brown AS. The risk for schizophrenia from childhood and adult infections. *Am J Psychiatry.* 2008;165(1):7-10.
 52. Juckel G, Manitz MP, Brüne M, Friebe A, Heneka MT, Wolf RJ. Microglial activation in a neuroinflammatory animal model of schizophrenia: a pilot study. *Schizophr Res.* 2011;131(1-3):96-100.
 53. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res.* 1997;28(1):1-38.
 54. Doorduyn J, De Vries EF, Willemsen AT, De Groot JC, Dierckx RA, Klein HC. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med.* 2009;50(11):1801-7.
 55. Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, Hashioka S, Horikawa H, Seki Y, et al. Anti-inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulations: are antipsychotics a 'fire extinguisher' in the brain of schizophrenia? *Mini Rev Med Chem.* 2011;11(7):565-74.
 56. Hanson DR, Gottesman II. Theories of schizophrenia: a genetic-inflammatory-vascular synthesis. *BMC Med Genet.* 2005;6:7.
 57. Harris LW, Wayland M, Lan L, Ryan M, Giger T, Lockstone H, et al. The cerebral microvasculature in schizophrenia: a laser capture microdissection study. *PLoS One.* 2008;3(12):e3964.
 58. Koponen H, Alaräisänen A, Saari K, Pelkonen O, Huikuri H, Raatikainen MJ, et al. Schizophrenia and sudden cardiac death: a review. *Nord J Psychiatry.* 2008;62(5):342-5.
 59. Theodoropoulou S, Spanakos G, Baxevas CN, Economou M, Gritzapis AD, Papamichail MP, et al. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2001;47(1):13-25.
 60. Riedel M, Spellmann I, Schwarz MJ, Strassnig M, Sikorski C, Möller HJ, et al. Decreased T cellular immune response in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res.* 2007;41(1-2):3-7.
 61. Craddock RM, Lockstone HE, Rider DA, Wayland MT, Harris LJ, McKenna PJ, et al. Altered T-cell function in schizophrenia: a cellular model to investigate molecular disease mechanisms. *PLoS One.* 2007;2(8):e692.
 62. Herberth M, Koethe D, Cheng TM, Krzyszton ND, Schoeffmann S, Guest PC, et al. Impaired glycolytic response in peripheral blood mononuclear cells of first-onset antipsychotic-naive schizophrenia patients. *Mol Psychiatry.* 2011;16(8):848-59.
 63. Martins-de-Souza D, Harris LW, Guest PC, Bahn S. The role of energy metabolism dysfunction and oxidative stress in schizophrenia revealed by proteomics. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(7):2067-79.
 64. Kuzman MR, Medved V, Terzic J, Krainc D. Genome-wide expression analysis of peripheral blood identifies candidate biomarkers for schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2009;43(13):1073-7.

65. Suzuki K, Nakamura K, Iwata Y, Sekine Y, Kawai M, Sugihara G, et al. Decreased expression of reelin receptor VLDLR in peripheral lymphocytes of drug-naive schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2008;98(1-3):148-56.
66. Messamore E, Hoffman WF, Janowsky A. The niacin skin flush abnormality in schizophrenia: a quantitative dose-response study. *Schizophr Res.* 2003;62(3):251-8.
67. Herberth M, et al. Identification of a molecular profile associated with immune status in first onset schizophrenia patients. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2011. In press.
68. DeLisi LE, Crow TJ. Is schizophrenia a viral or immunologic disorder? *Psychiatr Clin North Am.* 1986;9(1):115-32.
69. Ganguli R, Brar JS, Rabin BS. Immune abnormalities in schizophrenia: evidence for the autoimmune hypothesis. *Harv Rev Psychiatry.* 1994;2(2):70-83.
70. Steiner J, Bielau H, Bernstein HG, Bogerts B, Wunderlich MT. Increased cerebrospinal fluid and serum levels of S100B in first-onset schizophrenia are not related to a degenerative release of glial fibrillar acidic protein, myelin basic protein and neurone-specific enolase from glia or neurones. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(11):1284-7.
71. Steiner J, Bernstein HG, Bielau H, Farkas N, Winter J, Dobrowolny H, et al. S100B-immunopositive glia is elevated in paranoid as compared to residual schizophrenia: a morphometric study. *J Psychiatr Res.* 2008;42(10):868-76.
72. Steiner J, Marquardt N, Pauls I, Schiltz K, Rahmoune H, Bahn S, et al. Human CD8(+) T cells and NK cells express and secrete S100B upon stimulation. *Brain Behav Immun.* 2011;25(6):1233-41.
73. Nilsson BM, Hultman CM, Wiesel FA. Niacin skin-flush response and electrodermal activity in patients with schizophrenia and healthy controls. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006;74(5):339-46.
74. Peters A. The energy request of inflammation. *Endocrinology.* 2006;147(10):4550-2.
75. Herberth M, Koethe D, Levin Y, Schwarz E, Krzyszton ND, Schoeffmann S, et al. Peripheral profiling analysis for bipolar disorder reveals markers associated with reduced cell survival. *Proteomics.* 2011;11(1):94-105.
76. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160(2):284-9.
77. Guest PC, Schwarz E, Krishnamurthy D, Harris LW, Leweke FM, Rothermundt M, et al. Altered levels of circulating insulin and other neuroendocrine hormones associated with the onset of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(7):1092-6.
78. Mathieu P, Pibarot P, Despr s JP. Metabolic syndrome: the danger signal in atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(3):285-302.
79. Karalis KP, Giannogonas P, Kodela E, Koutmani Y, Zoumakis M, Teli T. Mechanisms of obesity and related pathology: linking immune responses to metabolic stress. *FEBS J.* 2009;276(20):5747-54.
80. Corcoran C, Walker E, Huot R, Mittal V, Tessner K, Kestler L, et al. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophr Bull.* 2003;29(4):671-92.
81. Brenner K, Liu A, Laplante DP, Lupien S, Pruessner JC, Ciampi A, et al. Cortisol response to a psychosocial stressor in schizophrenia: blunted, delayed, or normal? *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(6):859-68.
82. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Donner T, Conget I, Parellada E, Justicia A, et al. Metabolic profile of antipsychotic-naive individuals with non-affective psychosis. *Br J Psychiatry.* 2009;194(5):434-8.
83. Pramyothin P, Khaodhlar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17(5):460-6.
84. Spelman LM, Walsh PI, Sharif N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Diabet Med.* 2007;24(5):481-5.
85. Chan MK, Guest PC, Levin Y, Umrana Y, Schwarz E, Bahn S, et al. Converging evidence or blood-based biomarkers for schizophrenia: an update. *Int Rev Neurobiol.* 2011;101:95-144.
86. Buckley PF, Friedman L, Krowinski AC, Eaton Y, Tronetti M, Miller DD. Clinical and biochemical correlates of "high-dose" clozapine therapy for treatment-refractory schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;49(1-2):225-7.
87. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2001;158(4):518-26.
88. McIlwain ME, Harrison J, Wheeler AJ, Russell BR. Pharmacotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7:135-49.
89. Madaan V, Bestha DP, Kolli VB. Biological markers in schizophrenia: an update. *Drugs Today (Barc).* 2010;46(9):661-9.
90. Schwarz E, Izmailov R, Spain M, Barnes A, Mapes JP, Guest PC, et al. Validation of a blood-based laboratory test to aid in the confirmation of a diagnosis of schizophrenia. *Biomark Insights.* 2011;5:39-47.
91. Dello Russo C, Gavriluk V, Weinberg G, Almeida A, Bolanos JP, Palmer J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma thiazolidinedione agonists increase glucose metabolism in astrocytes. *J Biol Chem.* 2003;278(8):5828-36.
92. Williams AJ, Wei HH, Dave JR, Tortella FC. Acute and delayed neuroinflammatory response following experimental penetrating ballistic brain injury in the rat. *J Neuroinflammation.* 2007;4:17.
93. Landreth G. PPARgamma agonists as new therapeutic agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Exp Neurol.* 2006;199(2):245-8.
94. Kapadia R, Yi JH, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists. *Front Biosci.* 2008;13:1813-26.
95. Edlinger M, Ebenbichler C, Rettenbacher M, Fleischhacker WW. Treatment of antipsychotic-associated hyperglycemia with pioglitazone: a case series. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(4):403-4.
96. Berthold-Losleben M, Heitmann S, Himmerich H. Anti-inflammatory drugs in psychiatry. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009;8(4):266-76.
97. Laan W, Grobbee DE, Selten JP, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(5):520-7.
98. Torrey EF, Yolken RH. Schizophrenia and toxoplasmosis. *Schizophr Bull.* 2007;33(3):727-8.
99. Lee EB, Leng LZ, Zhang B, Kwong L, Trojanowski JQ, Abel T, et al. Targeting amyloid-beta peptide (Abeta) oligomers by passive immunization with a conformation-selective monoclonal antibody improves learning and memory in Abeta precursor protein (APP) transgenic mice. *J Biol Chem.* 2006;281(7):4292-9.
100. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol.* 2001;19:163-96.
101. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;9(4):325-38.