

Estudos tradicionais de neuropsiquiatria e esquizofrenia: modelos animais genéticos e de neurodesenvolvimento

Translational neuropsychiatry of genetic and neurodevelopmental animal models of schizophrenia

MICHAEL G. GOTTSCHALK¹, ZÓLTAN SARNYAI^{2,3}, PAUL C. GUEST¹, LAURA W. HARRIS¹, SABINE BAHN^{1,4}

¹ Departamento de Engenharia Química e Biotecnologia, Universidade de Cambridge, Cambridge, Reino Unido.

² Departamento de Farmacologia, Universidade de Cambridge, Cambridge, Reino Unido.

³ Disciplina de Fisiologia e Farmacologia, Universidade James Cook, Townsville, Austrália.

⁴ Departamento de Neurociências, Centro Médico Erasmus, Rotterdam, Holanda.

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

Resumo

Sintomas psiquiátricos são subjetivos por natureza e tendem a se sobrepor entre diferentes desordens. Sendo assim, a criação de modelos de uma desordem neuropsiquiátrica encontra desafios pela falta de conhecimento dos fundamentos da fisiopatologia e diagnósticos precisos. Modelos animais são usados para testar hipóteses de etiologia e para representar a condição humana tão próximo quanto possível para aumentar nosso entendimento da doença e avaliar novos alvos para a descoberta de drogas. Nesta revisão, modelos animais genéticos e de neurodesenvolvimento de esquizofrenia são discutidos com respeito a achados comportamentais e neurofisiológicos e sua associação com a condição clínica. Somente modelos animais específicos de esquizofrenia podem, em último caso, levar a novas abordagens diagnósticas e descoberta de drogas. Argumentamos que biomarcadores moleculares são importantes para aumentar a tradução de animais a humanos, já que faltam a especificidade e a fidelidade necessárias às leituras comportamentais para avaliar sintomas psiquiátricos humanos.

Gottschalk MG, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2013;40(1):41-50

Palavras-chave: Pesquisa tradicional, neuropsiquiatria, genética, neurodesenvolvimento, modelo animal, esquizofrenia.

Abstract

Psychiatric symptoms are subjective by nature and tend to overlap between different disorders. The modelling of a neuropsychiatric disorder therefore faces challenges because of missing knowledge of the fundamental pathophysiology and a lack of accurate diagnostics. Animal models are used to test hypotheses of aetiology and to represent the human condition as close as possible to increase our understanding of the disease and to evaluate new targets for drug discovery. In this review, genetic and neurodevelopmental animal models of schizophrenia are discussed with respect to behavioural and neurophysiological findings and their association with the clinical condition. Only specific animal models of schizophrenia may ultimately lead to novel diagnostic approaches and drug discovery. We argue that molecular biomarkers are important to improve animal to human translation since behavioural readouts lack the necessary specificity and reliability to assess human psychiatric symptoms.

Gottschalk MG, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2013;40(1):41-50

Keywords: Translational research, neuropsychiatry, genetic, neurodevelopment, animal model, schizophrenia.

Introdução

De acordo com a previsão da Organização Mundial de Saúde (OMS), desordens neuropsiquiátricas incluindo esquizofrenia, depressão, desordem bipolar e demência serão, em torno do ano de 2030, os fatores principais comprometedores da produtividade profissional e social da população¹. Estudos epidemiológicos calcularam um risco de morbidade para a esquizofrenia ao longo da vida de aproximadamente 1%². Pesquisa básica na psicopatologia dessa desordem e desenvolvimento de drogas durante os últimos anos renderam poucas respostas e mais questões. Uma das principais razões para essa falta de progresso resulta aparentemente da diversidade de desordens psiquiátricas, as quais frequentemente sobrepõem sintomas subjetivamente avaliados.

A pesquisa clínica pede modelos animais como um primeiro passo necessário diante de um entendimento mais profundo da psicopatologia e para prover ferramentas para o sucesso na descoberta de drogas. Entretanto, os atuais modelos são apenas capazes de mimetizar certos sintomas psiquiátricos, e é questionável se seremos capazes de refletir sobre uma desordem multifacetada como a esquizofrenia usando modelos animais e de avaliá-la. Para esse fim, três categorias são agora avaliadas para os modelos animais: validade de construção, representação e previsão³.

Validade de construção

O grau que modelos animais incorporam e são similares a aspectos etiológicos da doença é chamado de validade de construção. Uma dificuldade com o estudo da esquizofrenia é que não se pode simplesmente eliminar um gene de risco de forma a gerar sintomas. Isso ocorre porque a esquizofrenia, como a maioria das desordens neuropsiquiátricas, é uma desordem multilocus e multifatorial. Também, os fatores ambientais acarretadores ou não são conhecidos ou causam diversas outras síndromes psiquiátricas. Essa falta de certeza impede a criação de modelos animais com características específicas para uma desordem psiquiátrica, com alta validade de construção.

Validade de representação

Validade de representação é a extensão na qual os modelos animais refletem as principais características ou sintomas associados à desordem psiquiátrica. Isso tem sido mais frequentemente avaliado usando teste comportamental. Uma principal barreira ao desenvolvimento de modelos animais com alta validade de representação é que os sintomas primários da esquizofrenia, como alucinações, delírios, anormalidades de fala e comportamento inapropriado, são impossíveis de serem modelados em outras espécies. Entretanto, diversos

paradigmas comportamentais têm sido desenvolvidos e possuem alguma relevância na esquizofrenia, incluindo hiperlocomção, déficit de interação social, efeitos na inibição pré-pulso (PPI) e mudança intra e extradimensional (ID/ED). A controversa associação de hiperlocomção com sintomas positivos da esquizofrenia está baseada no seu início pós-puberdade e na exacerbação com antagonistas de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), indicando excesso de dopamina subcortical⁴. Déficits de interação social estão associados aos sintomas negativos da retração social de pacientes que têm sido mostrados ter poder de previsão para o desenvolvimento de esquizofrenia em crianças⁵⁻⁷.

A Pesquisa de Tratamento e Medições para Melhorar a Cognição em Esquizofrenia (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* – MATRICS) identificou sete domínios de disfunções cognitivas em pacientes esquizofrênicos, incluindo testes específicos de medida deles: memória de trabalho, memória verbal, aprendizado visual, atenção/vigilância, lógica abstrata, cognição social e velocidade de processamento⁸⁻¹⁰. Diferente da mudança de intensidade de psicose, sintomas cognitivos tendem a acumular-se, e o tratamento deles tem sido o melhor previsor de eficiência terapêutica e êxito de pacientes do que o tratamento de sintomas positivos e negativos¹¹. Aprendizado e tarefas de memória são traduzíveis a roedores, e numerosos paradigmas comportamentais estão disponíveis. Déficits de controle sensorio-motor são considerados endofenótipos de esquizofrenia, pertencendo à classe de danos cognitivos. Tais déficits estão relacionados à inabilidade de pacientes esquizofrênicos ignorarem estímulos irrelevantes, e acredita-se que reflitam os sintomas positivos causando déficits de aprendizado e fragmentação cognitiva na esquizofrenia¹²⁻¹⁴. Defeitos de controle em humanos incluem supressão reduzida do potencial evocado auditivo P50 e inibição do reflexo de alarme (ambos medidas do PPI) e anormal movimento de perseguição visual suave, que podem refletir causas básicas para a expressão clínica da esquizofrenia^{15,16}. Uma vantagem de tais testes é a homologia entre as condições de testes para humanos e animais¹⁷. Mais recentemente, um teste análogo ao teste Wisconsin de classificação de cartas (tarefa de mudança de atenção) foi desenvolvido para roedores¹⁸. A *performance* nessa tarefa mede a função pré-frontal, a qual é prejudicada em pacientes esquizofrênicos.

Embora todas essas características comportamentais tenham atributos tradicionais, eles provavelmente não são específicos à doença¹⁹⁻²¹. Além disso, todos os modelos animais existentes representam somente atributos distintos da doença. Considerando a complexidade da desordem, permanece questionável se alcançaremos a criação de um modelo ideal. Sendo assim, há necessidade urgente de identificação de marcadores moleculares traduzíveis, de forma a aumentar a confiança na validade dos modelos animais disponíveis.

Validade de previsão

A utilidade de um modelo na previsão da eficácia clínica de uma droga é chamada validade de previsão. A avaliação desse aspecto está comprometida pelo limitado conhecimento de efeitos das drogas. Já que as primeiras drogas antipsicóticas foram descobertas, inesperadamente, com base no bloqueio de receptores de dopamina, todas as novas drogas foram desenvolvidas em modelos escolhidos por sua validade de previsão como antagonistas de dopamina. Entretanto, estudos recentes têm demonstrado a influência de antipsicóticos em sistemas de múltiplos neurotransmissores e cascatas de sinalização, e progresso tem sido feito em mover o desenvolvimento de modelos fora das vias de dopamina.

Objetivo desta revisão

Esta revisão foca em relevantes achados comportamentais e neurofisiológicos, sob a perspectiva da neuropsiquiatria tradicional, nos modelos animais de esquizofrenia atualmente usados. Nosso objetivo não é listar todos os modelos, mas focar em diferentes teorias etiológicas de esquizofrenia e nos modelos que visam a essas vias. Seguindo as suposições do projeto *Research Domain Criteria*

(RDoC) lançado pela NIMH, a pesquisa clínica em neurociências fornecerá biomarcadores para estender a visão dos sintomas psiquiátricos e melhorar o manejo de pacientes²². Acreditamos que a correlação de pacientes esquizofrênicos e modelos animais resultará em maior conhecimento a respeito da psicopatologia e proverá ferramentas de pesquisa essenciais para novas estratégias de descoberta de drogas.

Reciprocidade da pesquisa: encontrando a “correta” etiologia

Muitas diferentes visões a respeito da etiologia da esquizofrenia emergiram e acredita-se que a patogênese resulte de uma interação de fatores de risco genéticos e ambientais³. As características da desordem incluem desregulação de sistemas de neurotransmissores (primariamente dopamina e glutamato)^{23,24} e déficits sinápticos hipofrontalmente²⁵ e no hipocampo²⁶. Todos esses têm sido seguidos pela construção de modelos animais relevantes, resultando em amplos achados. A validade etiológica de um modelo animal pode somente ser considerada como uma medida da precisão de nosso conhecimento da patogênese humana^{27,28}. Apesar da grande diversidade dos achados etiológicos na pesquisa de esquizofrenia, alguns aspectos foram mais reprodutíveis em estudos epidemiológicos. Isso inclui a herdabilidade genética e a vulnerabilidade durante o neurodesenvolvimento, as quais formam o principal foco desta revisão (Figura 1)²⁹⁻³¹.

Presentes de nossos ancestrais: genes

Roedores geneticamente modificados têm se tornado importantes modelos de pesquisa nas ciências médicas nos recentes anos. Métodos moleculares permitem abordagens direcionadas a genes e podem ajudar na descoberta de efeitos neurobiológicos de genes e sua ação no comportamento. Estudos de associação genômica (GWAS) facilitaram a identificação de fatores de risco, incluindo polimorfismos simples de nucleotídeos, variações de números de cópias e variações alélicas ou estruturais, e estes podem ser refletidos em modelos animais. A herdabilidade de esquizofrenia tem sido estimada em torno de 73% a 90%, com base em estudos de gêmeos, e atualmente 30 alelos de risco foram identificados³²⁻³⁴. Entre os modelos em camundongo de esquizofrenia baseados em polimorfismos e fenótipos bem caracterizados, estão os mutantes *disrupted in schizophrenia 1* (DISC1), neuregulina 1 (NRG1), prolina desidrogenase (PRODH) e 22q11 *mutants*³⁵. Posteriores modelos são representados pelos *knockouts* disbindina (DTNBP1) e reelina (RELN)^{36,37}. Como em todos os modelos genéticos, os achados experimentais resultantes devem ser considerados com cuidado, já que aparentemente a esquizofrenia é uma doença oligogênica com pequenos múltiplos genes de risco acumulados a um dado particular fenótipo³⁸⁻⁴⁰.

DISC1

DISC1 foi primeiramente descoberto devido à sua cossegregação com desordens psiquiátricas em uma família escocesa e foi considerado ser um importante fator de vulnerabilidade para esquizofrenia e outras desordens mentais em diversas populações^{41,42}. DISC1 tem mostrado desempenhar papel essencial em neurodesenvolvimento pré e pós-natal, particularmente na sinaptogênese, plasticidade sináptica e migração neuronal⁴³. A linhagem de camundongo comumente utilizada 129S6 Sv/Ev mostrou portar uma deleção de 25bp no éxon 6 desse gene, a qual pode resultar em um déficit de memória de trabalho⁴². Desorganização e plasticidade de neurônios prejudicada podem ser a causa de déficits cognitivos em camundongos DISC1²⁶. O composto N-etil-N-nitrosourea (ENU) induziu mutação missense *Disc1*, L100P, produzindo danos comportamentais tipo esquizofrenia em PPI, inibição latente e hiperlocomção, os quais puderam ser bloqueados pela administração de antipsicóticos típicos e atípicos⁴⁴. Déficits de memória de trabalho foram também relatados para um modelo em camundongo com completa deleção de DISC1⁴⁵.

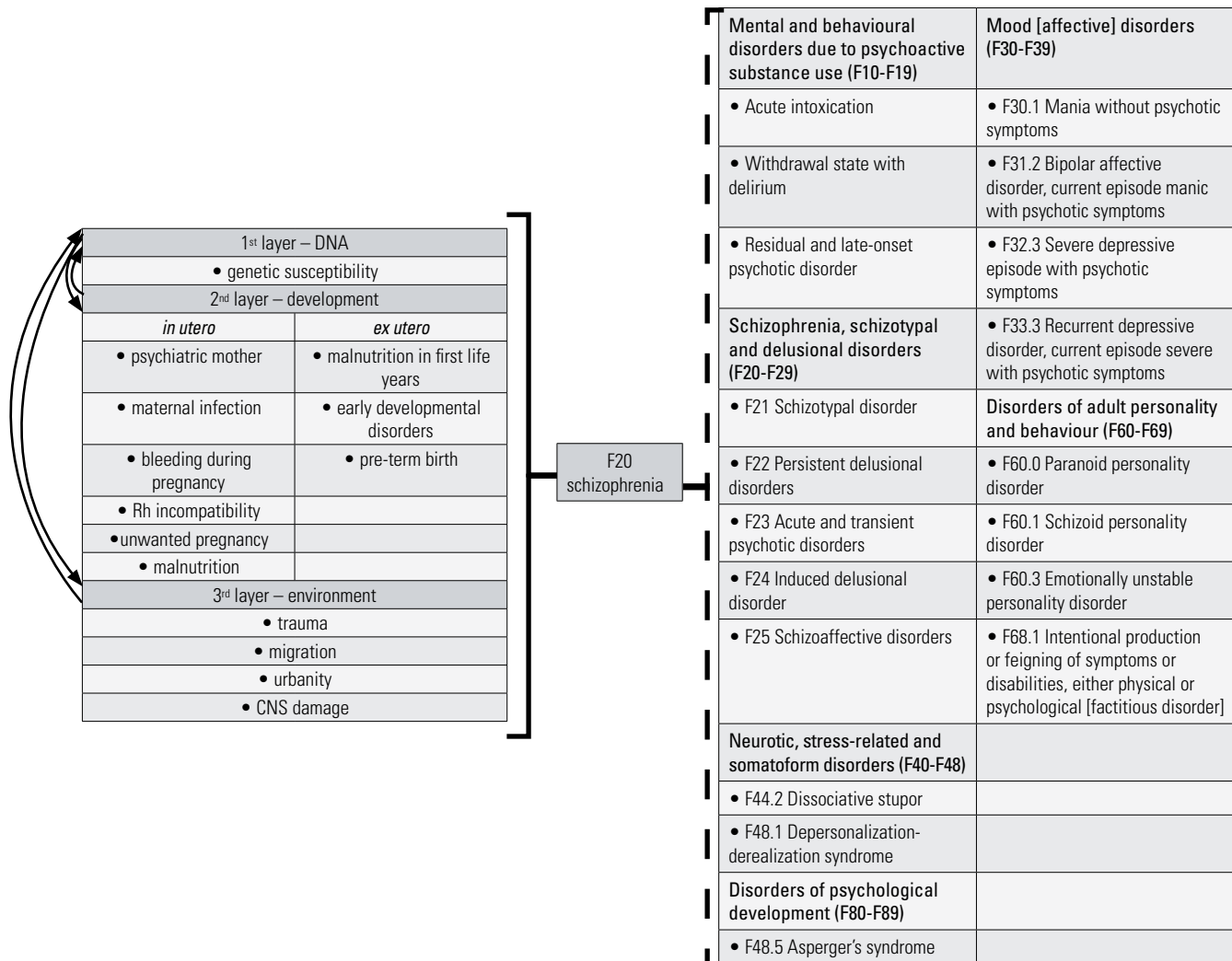


Figura 1. Complicações na etiologia e diagnóstico da esquizofrenia. (Esquerda) Fatores de risco para o desenvolvimento da esquizofrenia – setas indicam interação entre diferentes camadas de vulnerabilidade, por exemplo, mudanças epigenéticas devidas à experiência ou trauma. (Direita) Seleção de possíveis diagnósticos psiquiátricos diferenciais não orgânicos com códigos ICD-10²⁰² a serem considerados antes de o diagnóstico de esquizofrenia ser possível.

A mutação missense de Q31L resultou na geração de camundongos com déficits de memória de trabalho e diminuída interação social, e isso poderia ser bloqueado com clozapina⁴⁴. Ambas as linhagens de mutantes mostraram volumes reduzidos de diferentes estruturas cerebrais^{38,46,47}. Consistente com esses achados, DISC1 foi mostrado estar desenvolvimentalmente regulado^{48,47}. Em nível molecular, reduzida ligação de DISC1 à fosfodiesterase 4B específica, a cAMP 3',5'-cíclico (PDE4B), foi demonstrada. PDE4B é uma fosfodiesterase que foi implicada em modelos animais com prejuízos de aprendizado e memória^{44,49,50}. Polimorfismos de PDE4B foram relatados estar associados com esquizofrenia em GWAS em humanos⁵¹. Abordagens com DISC1 humano mutado em camundongos resultaram em relatos de hiperlocomção, diminuído aprendizado de recompensa, prejuízos na interação social e memória declarativa e aumento de agressividade⁵²⁻⁵⁴. Foram relatadas anormalidades estruturais nesse modelo, tais como alargamento de ventrículos e diminuída arborização dendrítica, com diminuída expressão de lissencefalia 1 (LIS1) e proteína associada sinaptossomal 25 (SNAP-25)⁵³. LIS1, DISC1 e a proteína de distribuição nuclear nudE tipo 1 (NDEL1) mostraram-se ser parte de uma complexa interação molecular relevante no neurodesenvolvimento⁵⁵⁻⁵⁸. Foram observadas mudanças morfológicas em camundongos DISC1, incluindo reduzido volume do córtex

pré-frontal e prejudicado crescimento e orientação dendrítica no giro dentado, correlacionando com achados em estudos de esquizofrenia em humanos⁵⁹⁻⁶¹.

NRG1

NRG1 foi implicado por GWAS como um fator de risco de esquizofrenia⁶². Os papéis de NRG1 e suas várias isoformas incluem sinaptogênese, mielinização, interações glia-neurônio, formação de células gliais, migração neuronal regulada por receptor de NMDA e sinalização glutamatérgica em diversos estágios do neurodesenvolvimento⁶³⁻⁶⁵. Anormalidades comportamentais foram observadas em camundongos sem uma das isoformas de NRG1, incluindo reduzido medo e atividade locomotora reduzida^{66,67}. Mostrou-se que alguns desses efeitos foram revertidos pela administração de antipsicóticos atípicos⁶⁸. Análises comportamentais de camundongos *knockout* para NRG mostraram reduzidos controle sensorio-motor e interação social, com aumento de agressividade⁶⁹⁻⁷². Análises moleculares do receptor de NMDA em camundongos *knockout* para NRG1 revelaram um decréscimo geral e hipofosforilação, os quais puderam ser revertidos por tratamento com clozapina^{62,73}.

22q11

Em pesquisa de esquizofrenia, diversos estudos foram realizados na microdeleção cromossomal no 22q11.2 (22q11DS), a qual resulta em síndrome velocardiofacial (VCFS), com anormalidades palatais, defeitos cardíacos, microcefalia e deformação de timo ou glândulas paratireoides. Pensa-se que algumas das anormalidades cognitivas observadas em pacientes com 22q11DS são originadas no córtex pré-frontal e hipocampo, incluindo déficits de atenção, memória de trabalho, função executiva e memória verbal de curta-duração⁷⁴⁻⁷⁶. Aproximadamente, 25% de pacientes 22q11DS sofrem de esquizofrenia ou desordem esquizoafetiva⁷⁷⁻⁷⁹. Também, 6% dos pacientes com início precoce de esquizofrenia têm a mesma microdeleção^{80,81}. Diversos genes nessa região cromossomal foram associados à esquizofrenia, incluindo prolina desidrogenase (PRODH), catecol O-metil transferase (COMT) e proteína ligante de nucleotídeo guanina subunidade tipo beta proteína 1 (GNB1L)⁸²⁻⁸⁴. A enzima COMT foi relatada como sendo responsável por modular a degradação de dopamina no cérebro e, dessa forma, sua ausência poderia ser responsável por déficits na memória de trabalho⁷⁵. Mutações de PRODH mostraram produzir anormalidades de neurotransmissores nas vias glutamatérgica e dopaminérgica de camundongos geneticamente modificados⁷⁵. Deleção seletiva de PRODH em camundongos mostrou levar a déficits no controle sensorio-motor, com diminuição dos níveis de glutamato, aspartato e GABA no córtex frontal⁸⁵. Prolina foi implicada na modulação da neurotransmissão, especialmente no sistema glutamatérgico, o que poderia levar a sintomas psicóticos observados em pacientes⁸⁶⁻⁸⁸. Modelos em camundongo 22q11DS apresentam-se com perda de sinapses glutamatérgicas, diminuída densidade espinhal, diminuída complexidade neuronal piramidal CA1 e reduzida neurogênese na zona subventricular. Os mesmos camundongos mostram anormalidades comportamentais em PPI, hiperlocomção, medo condicionado e memória de trabalho⁸⁹⁻⁹⁴. 22q11DS é a única mutação estrutural recorrente associada com esquizofrenia até a data⁹⁵.

Mutações em vias de transmissão de sinal neuronal

Déficits de neurotransmissores têm sido modelados usando métodos genéticos. Altas concentrações de dopamina na fenda sináptica podem ser estimuladas por *knockout* do transportador de dopamina (DAT). Tais camundongos foram classificados como modelos de esquizofrenia, já que são hiperativos em novos ambientes, expressam excessivo comportamento estereotipado, reduzido aprendizado de recompensa, déficits no controle sensorio-motor, em memórias de trabalho e declarativa e mostram danos no ritmo circadiano⁹⁶⁻⁹⁹. As modificadas propriedades neurônio-oscilatórias causadas pelo *knockout* de DAT também mostraram influenciar o sistema serotoninérgico, possivelmente como compensação para a hiperdopaminergia^{100,101}. O eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal nesses camundongos é desregulado, resultando em hipoplasia pituitária anterior¹⁰², similar a efeitos vistos em pacientes esquizofrênicos¹⁰³. Também, concentrações 50% menores de RNAm dos receptores pós-sinápticos D1 e D2 foram descritas no estriato desses animais, bem como diminuída expressão de preproencefalina A (PENK) e aumentada expressão de dinorfina (PDYN)^{96,97}. Seguindo a hipótese do glutamato, uma linhagem mutante de camundongo foi criada com redução de 90% na expressão de receptor de NMDA 1(NR1), resultando em déficits sexuais e comportamentais e sintomas similares ao do camundongo *knockout* DAT. Estes incluem dano no ritmo circadiano, déficits de memória e controle, diminuído aprendizado de recompensa e aumentada locomoção¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. Esses sintomas poderiam ser reduzidos com tratamento com haloperidol e clozapina¹⁰⁴. Reduzida sinalização de NMDA induzida por *knockdown* gênico resultou em prejuízo na habituação da resposta de alarme auditivo, similar àquela induzida pela administração de fenilclidina (PCP), mimetizando a sobrecarga sensorial creditada ser experimentada por muitos pacientes esquizofrênicos^{106,108}. A perda de neurônios parvalbumina-positivos observada em camundongos NMDA deficientes foi também ligada

a sintomas do tipo esquizofrenia e foi relatada em interneurônios hipocampais^{21,109,110}.

Vulnerabilidade de nossa juventude: neurodesenvolvimento

A existência de um componente ambiental da esquizofrenia foi demonstrada pelo achado de que gêmeos idênticos mostram concordância de 50%¹¹¹. A característica neurodesenvolvimental da esquizofrenia foi postulada com base em estudos epidemiológicos, de imagem e em tecido *post-mortem*¹¹². Modelos animais de neurodesenvolvimento incluem ativação imune materna, malnutrição pré-natal, interrupção da neurogênese por metilazoximetanol (MAM) e lesão neonatal do hipocampo ventral com ácido ibotênico^{113,114}. Modelos adicionais são representados pela exposição de camundongos prenhes a estresse imprevisível, separação materna ou complicações no nascimento¹¹⁵⁻¹¹⁷. Todos esses modelos revelaram déficits comportamentais associados com sintomas positivos, cognitivos ou negativos de esquizofrenia e alterações nos sistemas dopaminérgico, glutamatérgico, GABAérgico e serotoninérgico¹¹⁸⁻¹²⁴.

Ativação imune materna

Ativação imune materna é considerada ser um fator etiológico em esquizofrenia baseado em estudos epidemiológicos de infecção por influenza em mães de pacientes esquizofrênicos e aumentada incidência de esquizofrenia entre os nascidos no inverno¹²⁵⁻¹²⁷. Isso foi modelado em roedores pela infecção de animais prenhes com vírus ou pela administração de endotoxina lipopolissacarídeo de bactéria (LPS). Controle sensorio-motor foi relatado estar prejudicado em machos e fêmeas de ninhadas de mães tratadas com LPS entre os dias 15 e 19 da gestação, apesar de os efeitos em machos serem mais severos¹²⁸. Uma redução do RNAm de glicogênio sintase quinase 3 β (GSK3B) no córtex pré-frontal foi consistente com os achados de análises em tecido *post-mortem* de humanos¹²⁸⁻¹³¹. Ninhadas de machos de ativação imune materna mostraram aumento no fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) ao longo de toda sua vida, como visto em esquizofrenia^{128,132,133}. Antipsicóticos mostraram reverter os efeitos da ativação imune materna aos níveis comportamental e de citocinas séricas^{134,135}. Infecção materna em roedores com vírus influenza levou a déficits na interação social e PPI acústico na prole¹³⁶. Infecção pré-natal por influenza foi associada com corticogênese prejudicada e rompimentos em camadas celulares no hipocampo, juntamente com expressão alterada de marcadores sinápticos^{118,137}. Isso é semelhante ao achado do desarranjo celular piramidal do hipocampo relatado em estudos *post-mortem* em humanos esquizofrênicos¹³⁸⁻¹⁴⁰. Porque o vírus influenza ou os anticorpos contra o vírus influenza não foram detectados no cérebro de fetos, tem sido hipotetizado que a resposta imune materna sozinha é suficiente para gerar achados comportamentais do tipo esquizofrenia na prole^{136,141-145}. Relativamente aos neurotransmissores, disfunções nos sistemas dopaminérgico e glutamatérgico foram relatadas, especialmente no córtex medial pré-frontal e no núcleo accumbens na prole de mães submetidas ao desafio imune¹²³.

Malnutrição proteica materna

Malnutrição pré-natal foi mostrada ser um fator de risco para a esquizofrenia¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. Malnutrição materna em ratos foi seguida por déficits de atenção e controle comportamental, mas apenas nas fêmeas das ninhadas¹⁴⁹. Essa foi associada com aumentada ligação de ³H-haloperidol no estriato, como achado em estudos com ratos machos seguindo malnutrição materna^{121,149}, embora haja relatos conflitantes sobre isso¹⁵⁰. Aumentada ligação de ³H-MK-801 no estriato e no hipocampo foi descrita no modelo de malnutrição materna e pode refletir uma hipofunção do receptor de NMDA e subsequente aumento de expressão, como postulado pela hipótese do glutamato da esquizofrenia^{121,151}. Déficits de memória nesse modelo foram descritos em termos de suscetibilidade à interferência e à extinção, suportando ainda mais teorias de psicopatologia pré-frontal e hipocampal¹⁵². Prole de mães desnutridas mostraram reduzida interação social e comportamento

altamente agressivo, similar a achados em crianças desnutridas^{153,154}. Aumentadas concentrações de noradrenalina e dopamina foram relatadas seguindo malnutrição, resultando mais provavelmente de hiperatividade de tirosina hidroxilase, e isso correlacionou com tamanho reduzido geral do cérebro e hipocampo¹⁵⁵. Adicionalmente, receptores GABA_A (GABA_AR) foram relatados estarem diminuídos no hipocampo de ninhada adulta sujeitada à malnutrição materna¹¹⁹.

Interrupção da neurogênese

Administração de mitotoxina metilazoximetanol acetato (MAM) a ratas fêmeas no dia embrionário 17 (E17) interfere no desenvolvimento de regiões cerebrais esquizofrênicas-relevantes na ninhada^{114,120,156,157}. Diversos mecanismos de ação foram propostos para explicar a ação do tratamento com MAM-E17, incluindo um decréscimo nos níveis de reelin e a forma de 67 kDa da ácido glutâmico descarboxilase (GAD67), como relatado em pacientes esquizofrênicos, ou pela metilação de genes críticos para o neurodesenvolvimento e plasticidade neuronal¹⁵⁸⁻¹⁶⁰. Achados neuroanatômicos relatados em paralelo para o modelo MAM-E17 e pacientes esquizofrênicos incluem mudanças morfológicas no córtex pré-frontal, córtex para-hipocampal e hipocampo, reduzido tamanho do tálamo médio-dorsal e aumentado empacotamento de neurônios no lobo frontal^{114,161-165}. Uma diminuição no volume total do cérebro de ratos MAM-E17 foi principalmente focada no córtex pré-frontal, hipocampo e núcleo accumbens¹²⁰. Desarranjo celular na região CA1 do hipocampo também foi descrito e pensa-se que seja análogo ao desarranjo do hipocampo visto em pacientes esquizofrênicos^{120,166}. Recentemente, realizamos investigações proteômicas e metabômicas que mostraram que ratos MAM-E17 têm primariamente déficits na neurotransmissão glutamatérgica hipocampal, como visto em alguns pacientes esquizofrênicos¹⁶⁷. O mais importante é que esses resultados foram consistentes com nossos achados de déficits funcionais na neurotransmissão glutamatérgica, como identificado pelo uso de gravações eletrofisiológicas. No aspecto comportamental, disfunções no controle sensorio-motor em ratos MAM-E17 foram descritas em linha com achados em pacientes esquizofrênicos, implicando disfunções frontais e entrada dopaminérgica no estriato^{114,168}. Como descrito, déficits de interação social ocorrem antes e depois da puberdade em ratos MAM-E17, embora atividade hipermotora e déficits em memória espacial e de trabalho e PPI ocorram apenas após a puberdade¹⁶⁹. Além disso, a ninhada de ratos MAM-E17 mostrou déficits na memória de trabalho no reconhecimento de objetos, como pacientes esquizofrênicos, implicando déficits no córtex pré-frontal^{120,170,171}. Evidência adicional de anormalidades pré-frontais foi relatada por danos na inibição latente^{120,172-174}. Neurônios piramidais corticais de ninhadas MAM-E17 falharam em reduzir sua frequência de disparo, assim como neurônios de controle se dopamina fosse artificialmente injetada¹⁷⁵. Esse achado possui relevância para o aprendizado condicional associativo, que foi descrito como afetado em pacientes esquizofrênicos¹⁷⁶.

Lesão neonatal do hipocampo

O modelo em rato de lesão neonatal do hipocampo foi desenvolvido após relatos de que essa região afetava a transmissão mesolímbica de dopamina e o turnover cortical de dopamina em esquizofrenia¹¹³. Ácido ibotênico foi administrado no dia pós-natal 7 para danificar o hipocampo ventral, que se conecta ao córtex pré-frontal, análogo ao hipocampo anterior humano. Esses animais mostraram atividade hipermotora e hiper-responsividade ao estresse e aparecimento na vida adulta (dia 56). Também, o efeito pode ser bloqueado por tratamento com haloperidol¹¹³. Conversivelmente, déficits de controle sensorio-motor nesse modelo têm se mostrado capazes de serem tratados com os antipsicóticos atípicos clozapina, olanzapina e risperidona, mas não com o antipsicótico típico haloperidol¹⁷⁷. Esse pode ser um modelo útil para a esquizofrenia por causa do aparecimento pós-puberdade de déficits em PPI, como visto na doença humana, os quais, como se pensa, resultam de danos no córtex pré-frontal^{17,178,179}. Posteriores testes comportamentais revelaram déficits no aprendizado espacial e

memória, iniciando no período juvenil¹⁸⁰. Reduzida interação social foi relatada nesse modelo antes e após a puberdade, embora esse efeito aparentemente não responda ao tratamento com clozapina¹⁸¹. Isso pode ser relevante, tendo em vista os estudos mostrando que indivíduos prodromais demonstram dificuldades em estabelecer amizades e laços emocionais^{5,182-184}. Estudos moleculares mostraram aumentados níveis de receptor AMPA (GRIA3) no córtex pré-frontal de ratos com lesão hipocampal ventral, os quais podem ser a causa da hiperativação dopaminérgica estriatal^{185,186}. Finalmente, estudos de circuitos neuronais no córtex pré-frontal nesse modelo mostraram resposta sináptica anormal à entrada excitatória, o que é de interesse considerando o déficit inibitório em interneurônios achados no córtex pré-frontal de tecido *post-mortem* de esquizofrênico^{124,187,188}.

Traduzir achados em animais para humanos e de volta aos animais

Atualmente, comportamentos animais que correspondem a características específicas de distúrbios psiquiátricos como esquizofrenia são usados no desenvolvimento de drogas como indicadores precoces de potencial eficácia de tratamento. Entretanto, o uso de respostas comportamentais é limitado pela especificidade da doença, e isso tem sido reconhecido como uma das maiores desvantagens dessas abordagens¹⁸⁹. Em particular, o estudo de similaridades do comportamento animal e características de pacientes pode ser subjetivo, levando a problemas de tendências e irreprodutibilidade. Por causa de tais dificuldades, a relevância da doença em muitos modelos animais para a esquizofrenia permanece duvidosa.

Um meio de contornar esses problemas é a demonstração de que dados acumulados de estudos relevantes de modelos animais são representativos da esquizofrenia humana¹⁹⁰. Uma abordagem simples seria considerar mudanças moleculares no soro sanguíneo ou plasma que tem sido associadas consistentemente com esquizofrenia e tentar correlacionar esses achados com aqueles em modelos animais de esquizofrenia que visam a esses aspectos particulares da doença. Por exemplo, mudanças similares foram identificadas entre modelos animais específicos de esquizofrenia e esquizofrenia humana no caso de moléculas como hormônio adrenocorticotrófico¹⁹¹, hormônios corticosteroides¹⁹², fator neurotrófico derivado do cérebro¹⁹², interleucina 2¹⁹³, interleucina 6¹⁹³, ácido cinurênico¹⁹⁴ e glutamato¹⁹⁵. Tais correspondentes em mudanças moleculares podem levar ao estabelecimento da validade de construção de um dado modelo animal.

O uso eficiente de pesquisa traducional reversa parece provavelmente guiar ao caminho para a caracterização de mecanismos da doença e identificação de novos alvos para drogas. Isso é crítico, já que necessidade clínica futura no campo da neuropsiquiatria pede a identificação de classes de biomarcadores ou mesmo biomarcadores específicos a drogas pareados com novas abordagens terapêuticas. Isso poderia ser feito por análise estatística dos dados complexos gerados em abordagens proteômicas em animais e humanos similares. Uma vez descobertos e pareados, novos biomarcadores poderiam ser usados para avaliar a comparação de modelos animais e o *status* da doença em humanos, e efeitos de tratamento poderiam ser validados mais eficientemente do que com testes comportamentais. O objetivo dessas abordagens de identificação de perfil molecular é a identificação de assinaturas comuns nas diferentes espécies de uma dada doença humana. Dessa forma, os melhores modelos animais para desenvolvimento e teste de novas estratégias terapêuticas podem ser identificados.

Conclusões

Esta revisão resume achados comportamentais e características-chave em níveis morfológico, celular e molecular em modelos animais comumente usados de esquizofrenia gerados com abordagens genéticas e de neurodesenvolvimento. Não deve ser surpresa que nenhum dos modelos animais listados foi estabelecido como o "melhor" para uso na descoberta de drogas, pois nenhum deles é capaz de mimetizar o estado da doença humana em todas as suas variáveis mensuráveis. Pacientes psiquiátricos apresentam-se com múltiplos sintomas sutis, os quais não podem ser medidos de maneira reproduzível por meio das técnicas

existentes. Sendo assim, não é provável que tais sintomas possam ser recapitulados em modelos animais. De fato, foram feitas diversas observações que impactam negativamente na validade de representação, como a aparente atividade locomotora ampliada em alguns modelos, a qual não tem um correspondente distinto em pacientes esquizofrênicos¹⁹⁶. A necessidade dessa mudança de paradigma é refletida no debate existente a respeito da introdução do Manual Estatístico e Diagnóstico V (DSM-V). A atual prática psiquiátrica inclui a avaliação de sintomas de pacientes usando entrevistas clinicamente aprovadas, as quais não são baseadas nos fundamentos da fisiopatologia. Não deve ser surpresa que as síndromes clínicas baseadas em sintomas subjetivos são fontes de diagnósticos errôneos e, assim, de tratamentos inadequados.

Para resolver esses problemas de combinar regras de diagnóstico de nova geração com os achados da neurociência moderna, o Instituto Nacional de Saúde Mental iniciou o estabelecimento de um guia de classificação de pacientes psiquiátricos para propósitos de pesquisa e para uma melhor incorporação do conhecimento científico moderno no campo da neuropsiquiatria²². O RDoC provê uma visão multidimensional de “construções” como déficits cognitivos avaliados comportamentalmente e alterações neurobiológicas moleculares. A principal vantagem dessa abordagem é a liberdade de diagnóstico para certas síndromes, contornando o problema de categorias de doenças. O RDoC representa um sistema dimensional englobando da normalidade à anormalidade. Com a exploração de medidas fisiológicas e biomarcadores moleculares, isso permitirá uma melhor integração de modelos animais em pesquisa pré-clínica e aumentará seu potencial em gerar resultados que migrem da bancada laboratorial para a clínica. Recentemente, novas abordagens emergiram para integrar novos parâmetros nesse processo, tais como mudanças moleculares em amostras periféricas de fácil acesso (por exemplo, saliva) e medidas eletrocardiográficas para detecção precoce e diagnóstico de psicopatogênese em humanos relacionada a estresse e para a verificação de modelos animais com desordens psiquiátricas¹⁹⁷.

Esta revisão foi focada em modelos genéticos e de neurodesenvolvimento de esquizofrenia. Apesar do fato de esses terem sido criados para modelar esquizofrenia, eles representam grande variabilidade em seus achados comportamentais, sendo difícil avaliá-los no que diz respeito a dados sintomas. No caso de desordens psiquiátricas humanas, os sintomas frequentemente se sobrepõem entre diferentes desordens, e os psiquiatras se deparam com uma diversidade de possíveis diagnósticos diferentes (Figura 1). Disfunções de PPI, por exemplo, foram relatadas em diversas desordens neuropsiquiátricas e até mesmo em algumas desordens não neuropsiquiátricas¹⁹⁸.

Achados moleculares têm sido usados para mostrar similaridades entre humanos e roedores, suportando o ponto de vista de que alterações comportamentais são ligadas a mudanças moleculares^{190,199}. Dado o conjunto de achados, parece improvável que uma diferença única em qualquer molécula seria suficiente para assinalar um dado modelo animal para uma distinta desordem psiquiátrica. Isso está de acordo com achados a respeito de biomarcadores, os quais focam mais em padrões alterados do que em proteínas únicas²⁰⁰. Por exemplo, foi mostrado que uma combinação de 51 biomarcadores séricos pode ser usada em humanos para auxiliar no diagnóstico de esquizofrenia²⁰¹. Posteriores análises moleculares em modelos animais psiquiátricos precisam ser correlacionadas com estudos em humanos para identificar assinaturas associadas com alterações específicas em nível genético ou com consequências de insultos ambientais. O uso de biomarcadores específicos para diferentes sintomas poderia ajudar em novas abordagens farmacológicas. Por exemplo, atuais drogas típicas e atípicas falham principalmente em atingir sintomas negativos e cognitivos de esquizofrenia^{11,182,202}. O estudo de modelos genéticos e de neurodesenvolvimento poderia nos habilitar a melhor identificar biomarcadores de risco e auxiliar a iniciar programas para descoberta de novos tratamentos que visem a aspectos fundamentais da patogênese em vez da atual abordagem de redução do sintoma. A relação entre impacto genético e ambiental provavelmente permanecerá o foco da pesquisa neuropsiquiátrica ao longo da próxima década, e o aumentado uso de modelos animais relevantes à doença poderia levar a novas perspectivas. A adicional aplicação do sistema

RDoC em abordagens modernas com modelos animais psiquiátricos poderia aumentar o intercâmbio entre estágios pré-clínico e clínico e auxiliar a contornar a atual estagnação na pesquisa traducional.

Agradecimentos

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

Referências

1. WHO 2004. “The global burden of disease: 2004 update”. Disponível em: <http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html>.
2. McGrath JJ, Susser ES. New directions in the epidemiology of schizophrenia. *Med J Aust.* 2009;190(4 Suppl):S7-9.
3. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci.* 2010;13(10):1161-9.
4. Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001;158(9):1367-77.
5. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet.* 1994;344(8934):1398-402.
6. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet.* 2004;363(9426):2063-72.
7. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry.* 2005;10(5):434-49.
8. Swerdlow NR, Braff DL, Taaid N, Geyer MA. Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(2):139-54.
9. Marder SR, Fenton W. Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;72(1):5-9.
10. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;72(1):29-39.
11. Mintz J, Kopelowicz A. CULASS confirms CATIE. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(8):978; author reply 979-980.
12. Williams JH, Wellman NA, Geaney DP, Cowen PJ, Feldon J, Rawlins JN. Reduced latent inhibition in people with schizophrenia: an effect of psychosis or of its treatment. *Br J Psychiatry.* 1998;172:243-9.
13. Rasclé C, Mazas O, Vaiva G, Tournant M, Raybois O, Goudemand M, et al. Clinical features of latent inhibition in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;51(2-3):149-61.
14. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol.* 2002;67(1):53-83.
15. Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47(2):181-8.
16. Turetsky BI, Calkins ME, Light GA, Olincy A, Radant AD, Swerdlow NR. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull.* 2007;33(1):69-94.
17. Swerdlow NR, Lipska BK, Weinberger DR, Braff DL, Jaskiw GE, Geyer MA. Increased sensitivity to the sensorimotor gating-disruptive effects of apomorphine after lesions of medial prefrontal cortex or ventral hippocampus in adult rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1995;122(1):27-34.
18. Colacicco G, Welzl H, Lipp HP, Würbel H. Attentional set-shifting in mice: modification of a rat paradigm, and evidence for strain-dependent variation. *Behav Brain Res.* 2002;132(1):95-102.
19. McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, et al. MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1999;45(9):1099-119.
20. Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl).* 2001;156(2-3):234-58.
21. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(4):312-24.
22. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry.* 2010;167(7):748-51.

23. Meltzer HY, Stahl SM. The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophr Bull.* 1976;2(1):19-76.
24. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol.* 2006;26(4-6):365-84.
25. Semkowska M, Bédard MA, Stip E. [Hypofrontality and negative symptoms in schizophrenia: synthesis of anatomic and neuropsychological knowledge and ecological perspectives]. *Encephale.* 2001;27(5):405-15.
26. Boyer P, Phillips JL, Rousseau FL, Ilivitsky S. Hippocampal abnormalities and memory deficits: new evidence of a strong pathophysiological link in schizophrenia. *Brain Res Rev.* 2007;54(1):92-112.
27. Geyer M, Markou A, editors. The role of preclinical models in the development of psychotropic drugs. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress.* Washington, DC: American College of Neuropsychopharmacology; 2002.
28. Van der Staay FJ, Arndt SS, Nordquist RE. Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders. *Behav Brain Funct.* 2009;5:11.
29. Kelly J, Murray RM. What risk factors tell us about the causes of schizophrenia and related psychoses. *Curr Psychiatry Rep.* 2000;2(5):378-85.
30. Mäki P, Veijola J, Jones PB, Murray GK, Koponen H, Tienari P, et al. Predictors of schizophrenia: a review. *Br Med Bull.* 2005;73-74:1-15.
31. Morgan C, Fisher H. Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma: a critical review. *Schizophr Bull.* 2007;33(1):3-10.
32. Kendler KS, Diehl SR. The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophr Bull.* 1993;19(2):261-85.
33. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(12):1187-92.
34. Maier W. Common risk genes for affective and schizophrenic psychoses. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;258(Suppl 2):37-40.
35. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JPA, Kavvoura FK, Khoury MJ, et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet.* 2008;40(7):827-34.
36. Costa E, Davis J, Grayson DR, Guidotti A, Pappas GD, Pesold C. Dendritic spine hypoplasticity and downregulation of reelin and GABAergic tone in schizophrenia vulnerability. *Neurobiol Dis.* 2001;8(5):723-42.
37. O'Tuathaigh CM, Babovic D, O'Meara G, Clifford JJ, Croke DT, Waddington JL. Susceptibility genes for schizophrenia: characterisation of mutant mouse models at the level of phenotypic behaviour. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(1):60-78.
38. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry.* 2005;10(1):40-68; image 45.
39. Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Schizophrenia: genes at last? *Trends Genet.* 2005;21(9):518-25.
40. Karayiorgou M, Gogos JA. Schizophrenia genetics: uncovering positional candidate genes. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(5):512-9.
41. St Clair D, Blackwood D, Muir W, Carothers A, Walker M, Spowart G, et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet.* 1990;336(8706):13-6.
42. Hwu HG, Liu CM, Fann CS, Ou-Yang WC, Lee SF. Linkage of schizophrenia with chromosome 1q loci in Taiwanese families. *Mol Psychiatry.* 2003;8(4):445-52.
43. Jaaro-Peled H. Gene models of schizophrenia: DISC1 mouse models. *Prog Brain Res.* 2009;179:75-86.
44. Clapcote SJ, Lipina TV, Millar JK, Mackie S, Christie S, Ogawa F, et al. Behavioral phenotypes of Disc1 missense mutations in mice. *Neuron.* 2007;54(3):387-402.
45. Koike H, Arguello PA, Kvajo M, Karayiorgou M, Gogos JA. Disc1 is mutated in the 129S6/SvEv strain and modulates working memory in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(10):3693-7.
46. Konarski JZ, McIntyre RS, Grupp LA, Kennedy SH. Is the cerebellum relevant in the circuitry of neuropsychiatric disorders? *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30(3):178-86.
47. Ross CA, Margolis RL, Reading SA, Pletnikov M, Coyle JT. Neurobiology of schizophrenia. *Neuron.* 2006;52(1):139-53.
48. Schurov IL, Handford EJ, Brandon NJ, Whiting PJ. Expression of disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) protein in the adult and developing mouse brain indicates its role in neurodevelopment. *Mol Psychiatry.* 2004;9(12):1100-10.
49. Arguello PA, Gogos JA. Modeling madness in mice: one piece at a time. *Neuron.* 2006;52(1):179-96.
50. Terrin A, Di Benedetto G, Pertegato V, Cheung YF, Baillie G, Lynch MJ, et al. PGE(1) stimulation of HEK293 cells generates multiple contiguous domains with different [cAMP]: role of compartmentalized phosphodiesterases. *J Cell Biol.* 2006;175(3):441-51.
51. Fatemi SH, King DP, Reutiman TJ, Folsom TD, Laurence JA, Lee S, et al. PDE4B polymorphisms and decreased PDE4B expression are associated with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008;101(1-3):36-49.
52. Hikida T, Jaaro-Peled H, Seshadri S, Oishi K, Hookway C, Kong S, et al. Dominant-negative DISC1 transgenic mice display schizophrenia-associated phenotypes detected by measures translatable to humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(36):14501-16.
53. Pletnikov MV, Ayhan Y, Nikolskaia O, Xu Y, Ovanesov MV, Huang H, et al. Inducible expression of mutant human DISC1 in mice is associated with brain and behavioral abnormalities reminiscent of schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2008;13(2):173-86, 115.
54. Pogorelov VM, Nomura J, Kim J, Kannan G, Ayhan Y, Yang C, et al. Mutant DISC1 affects methamphetamine-induced sensitization and conditioned place preference: a comorbidity model. *Neuropharmacology.* 2012;62(3):1242-51. Epub 2011 Feb 17.
55. Brandon NJ, Handford EJ, Schurov I, Rain JC, Pelling M, Duran-Jimeniz B, et al. Disrupted in Schizophrenia 1 and Nudel form a neurodevelopmentally regulated protein complex: implications for schizophrenia and other major neurological disorders. *Mol Cell Neurosci.* 2004;25(1):42-55.
56. Eastwood SL. The synaptic pathology of schizophrenia: is aberrant neurodevelopment and plasticity to blame? *Int Rev Neurobiol.* 2004;59:47-72.
57. Honer WG, Young CE. Presynaptic proteins and schizophrenia. *Int Rev Neurobiol.* 2004;59:175-99.
58. Camargo LM, Collura V, Rain JC, Mizuguchi K, Hermjakob H, Kerrien S, et al. Disrupted in Schizophrenia 1 Interactome: evidence for the close connectivity of risk genes and a potential synaptic basis for schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2007;12(1):74-86.
59. Arnold SE, Franz BR, Gur RC, Gur RE, Shapiro RM, Moberg P, et al. Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am J Psychiatry.* 1995;152(5):738-48.
60. Reif A, Fritzen S, Finger M, Strobel A, Lauer M, Schmitt A, et al. Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Mol Psychiatry.* 2006;11(5):514-22.
61. Kvajo M, McKellar H, Arguelo PA, Drew LJ, Moore H, MacDermott AB, et al. A mutation in mouse Disc1 that models a schizophrenia risk allele leads to specific alterations in neuronal architecture and cognition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(19):7076-81.
62. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 2002;71(4):877-92.
63. Harrison PJ, Law AJ. Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biol Psychiatry.* 2006;60(2):32-40.
64. Mei L, Xiong WC. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(6):437-52.
65. Van den Buuse M, Wischhof L, Lee RX, Martin S, Karl T. Neuregulin 1 hypomorphic mutant mice: enhanced baseline locomotor activity but normal psychotropic drug-induced hyperlocomotion and prepulse inhibition regulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(10):1383-93.
66. Duffy L, Cappas E, Scimone A, Schofield PR, Karl T. Behavioral profile of a heterozygous mutant mouse model for EGF-like domain neuregulin 1. *Behav Neurosci.* 2008;122(4):748-59.
67. Deakin IH, Law AJ, Oliver PL, Schwab MH, Nave KA, Harrison PJ, et al. Behavioural characterization of neuregulin 1 type I overexpressing transgenic mice. *Neuroreport.* 2009;20(17):1523-8.
68. Wang XD, Su YA, Guo CM, Yang Y, Si TM. Chronic antipsychotic drug administration alters the expression of neuregulin 1beta, ErbB2, ErbB3, and ErbB4 in the rat prefrontal cortex and hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(4):553-61.
69. Rimer M, Barrett DW, Maldonado MA, Vock VM, Gonzalez-Lima F. Neuregulin-1 immunoglobulin-like domain mutant mice: clozapine sensitivity and impaired latent inhibition. *Neuroreport.* 2005;16(3):271-5.
70. O'Tuathaigh CM, Babovic D, O'Sullivan GJ, Clifford JJ, Tighe O, et al. Phenotypic characterization of spatial cognition and social behavior in mice with 'knockout' of the schizophrenia risk gene neuregulin 1. *Neuroscience.* 2007;147(1):18-27.
71. O'Tuathaigh CM, O'Connor AM, O'Sullivan GJ, Lai D, Harvey R, Croke DT, et al. Disruption to social dyadic interactions but not emotional/

- anxiety-related behaviour in mice with heterozygous 'knockout' of the schizophrenia risk gene neuregulin-1. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(2):462-6.
72. Ehrlichman RS, Luminais SN, White SL, Rudnick ND, Ma N, Dow HC, et al. Neuregulin 1 transgenic mice display reduced mismatch negativity, contextual fear conditioning and social interactions. *Brain Res*. 2009;1294:116-27.
 73. Bjarnadottir M, Misner DL, Haverfield-Gross S, Bruun S, Helgason VG, Stefansson H, et al. Neuregulin1 (NRG1) signaling through Fyn modulates NMDA receptor phosphorylation: differential synaptic function in NRG1+/- knock-outs compared with wild-type mice. *J Neurosci*. 2007;27(17):4519-29.
 74. Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*. 2004;56(5):301-7.
 75. Paterlini M, Zakharenko SS, Lai WS, Qin J, Zhang H, Mukai J, et al. Transcriptional and behavioral interaction between 22q11.2 orthologs modulates schizophrenia-related phenotypes in mice. *Nat Neurosci*. 2005;8(11):1586-94.
 76. Sobin C, Kiley-Brabeck K, Daniels S, Khuri J, Taylor L, Blundell M, et al. Neuropsychological characteristics of children with the 22q11 Deletion Syndrome: a descriptive analysis. *Child Neuropsychol*. 2005;11(1):39-53.
 77. Pulver AE, Nestadt G, Goldberg R, Shprintzen RJ, Lamacz M, Wolyniec PS, et al. Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. *J Nerv Ment Dis*. 1994;182(8):476-8.
 78. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(10):940-45.
 79. Bassett AS, Chow EW, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;138(4):307-13.
 80. Karayiorgou M, Morris MA, Morrow B, Shprintzen RJ, Goldberg C, Borrow J, et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(17):7612-6.
 81. Usiskin SI, Nicolson R, Krasnewich DM, Yan W, Lenane M, Wudarsky M, et al. Velocardiofacial syndrome in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(12):1536-43.
 82. Pulver AE, Karayiorgou M, Lasseter VK, Wolyniec P, Kasch L, Antonarakis S, et al. Follow-up of a report of a potential linkage for schizophrenia on chromosome 22q12-q13.1: Part 2. *Am J Med Genet*. 1994;54(1):44-50.
 83. Pulver AE, Karayiorgou M, Wolyniec PS, Lasseter VK, Kasch L, Nestadt G, et al. Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia: report of potential linkage on chromosome 22q12-q13.1: Part 1. *Am J Med Genet*. 1994;54(1):36-43.
 84. Lasseter VK, Pulver AE, Wolyniec PS, Nestadt G, Meyers D, Karayiorgou M, et al. Follow-up report of potential linkage for schizophrenia on chromosome 22q: Part 3. *Am J Med Genet*. 1995;60(2):172-3.
 85. Gogos JA, Santha M, Takacs Z, Beck KD, Luine V, Lucas LR, et al. The gene encoding proline dehydrogenase modulates sensorimotor gating in mice. *Nat Genet*. 1999;21(4):434-9.
 86. Fremereau RT Jr, Caron MG, Blakely RD. Molecular cloning and expression of a high affinity L-proline transporter expressed in putative glutamatergic pathways of rat brain. *Neuron*. 1992;8(5):915-26.
 87. Cohen SM, JV Nadler. Proline-induced potentiation of glutamate transmission. *Brain Res*. 1997;761(2):271-82.
 88. Renick SE, Kleven DT, Chan J, Stenius K, Milner TA, Pickel VM, et al. The mammalian brain high-affinity L-proline transporter is enriched preferentially in synaptic vesicles in a subpopulation of excitatory nerve terminals in rat forebrain. *J Neurosci*. 1999;19(1):21-33.
 89. Kimber WL, Hsieh P, Hirotsune S, Yuva-Paylor L, Sutherland HF, Chen A, et al. Deletion of 150 kb in the minimal DiGeorge/velocardiofacial syndrome critical region in mouse. *Hum Mol Genet*. 1999;8(12):2229-37.
 90. Paylor R, McIlwain KL, McAninch R, Nellis A, Yuva-Paylor LA, Baldini A, et al. Mice deleted for the DiGeorge/velocardiofacial syndrome region show abnormal sensorimotor gating and learning and memory impairments. *Hum Mol Genet*. 2001;10(23):2645-50.
 91. Long JM, LaPorte P, Merscher S, Funke B, Saint-Jore B, Puech A, et al. Behavior of mice with mutations in the conserved region deleted in velocardiofacial/DiGeorge syndrome. *Neurogenetics*. 2006;7(4):247-57.
 92. Mukai J, Dhillia A, Drew LJ, Stark KL, Cao L, MacDermott AB, et al. Palmitoylation-dependent neurodevelopmental deficits in a mouse model of 22q11 microdeletion. *Nat Neurosci*. 2008;11(11):1302-10.
 93. Stark KL, Xu B, Bagchi A, Lai WS, Liu H, Hsu R, et al. Altered brain microRNA biogenesis contributes to phenotypic deficits in a 22q11-deletion mouse model. *Nat Genet*. 2008;40(6):751-60.
 94. Meechan DW, Tucker ES, Maynard TM, LaMantia AS. Diminished dosage of 22q11 genes disrupts neurogenesis and cortical development in a mouse model of 22q11 deletion/DiGeorge syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(38):16434-45.
 95. Karayiorgou M, Simon TJ, Gogos JA. 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(6):402-16.
 96. Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*. 1996;379(6566):606-12.
 97. Gainetdinov RR, Jones SR, Fumagalli F, Wightman RM, Caron MG. Re-evaluation of the role of the dopamine transporter in dopamine system homeostasis. *Brain Res Brain Res Rev*. 1998;26(2-3):148-53.
 98. Dzirasa K, Santos LM, Ribeiro R, Stapleton J, Gainetdinov RR, Caron MG, et al. Persistent hyperdopaminergia decreases the peak frequency of hippocampal theta oscillations during quiet waking and REM sleep. *PLoS One*. 2009;4(4):e5238.
 99. Hall FS, Li XF, Randall-Thompson J, Sora I, Murphy DL, Lesch KP, et al. Cocaine-conditioned locomotion in dopamine transporter, norepinephrine transporter and 5-HT transporter knockout mice. *Neuroscience*. 2009;162(4):870-80.
 100. Pogorelov VM, Rodriguiz RM, Insko ML, Caron MG, Wetsel WC, Rodriguiz, et al. Novelty seeking and stereotypic activation of behavior in mice with disruption of the Dat1 gene. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(10):1818-31.
 101. Wu N, Cepeda C, Zhuang X, Levine MS. Altered corticostriatal neurotransmission and modulation in dopamine transporter knock-down mice. *J Neurophysiol*. 2007;98(1):423-32. Epub 2007 May 23.
 102. Bossé R, Fumagalli F, Jaber M, Giros B, Gainetdinov RR, Wetsel WC, et al. Anterior pituitary hypoplasia and dwarfism in mice lacking the dopamine transporter. *Neuron*. 1997;19(1):127-38.
 103. Upadhyaya AR, El-Sheikh R, MacMaster FP, Diwadkar VA, Keshavan MS. Pituitary volume in neuroleptic-naive schizophrenia: a structural MRI study. *Schizophr Res*. 2007;90(1-3):266-73.
 104. Mohd AR, Gainetdinov RR, Caron MG, Koller BH. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell*. 1999;98(4):427-36.
 105. Moy SS, Perez A, Koller BH, Duncan GE. Amphetamine-induced disruption of prepulse inhibition in mice with reduced NMDA receptor function. *Brain Res*. 2006;1089(1):186-94.
 106. Bickel S, Lipp HP, Umbrecht D. Early auditory sensory processing deficits in mouse mutants with reduced NMDA receptor function. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(7):1680-9.
 107. Korotkova T, Fuchs EC, Ponomarenko A, Von Engelhardt J, Monyer H. NMDA receptor ablation on parvalbumin-positive interneurons impairs hippocampal synchrony, spatial representations, and working memory. *Neuron*. 2010;68(3):557-69.
 108. Geyer MA, Swerdlow NR, Mansbach RS, Braff D. Startle response models of sensorimotor gating and habituation deficits in schizophrenia. *Brain Res Bull*. 1990;25(3):485-98.
 109. Lodge DJ, Behrens MM, Grace AA. A loss of parvalbumin-containing interneurons is associated with diminished oscillatory activity in an animal model of schizophrenia. *J Neurosci*. 2009;29(8):2344-54.
 110. Belforte JE, Zsiros V, Sklar ER, Jiang Z, Yu G, Li Y, et al. Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenia-like phenotypes. *Nat Neurosci*. 2010;13(1):76-83.
 111. Tsuang M. Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiatry*. 2000;47(3):210-20.
 112. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*. 1999;122(Pt 4):593-624.
 113. Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. Postpubertal emergence of hyper-responsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1993;9(1):67-75.
 114. Moore H, Jentsch JD, Ghajarnia M, Geyer MA, Grace AA. A neurobehavioral systems analysis of adult rats exposed to methylazoxymethanol

- acetate on E17: implications for the neuropathology of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2006;60(3):253-64.
115. Berger N, Vaillancourt C, Boksa P. Genetic factors modulate effects of C-section birth on dopaminergic function in the rat. *Neuroreport*. 2000;11(3):639-43.
 116. Fone KC, Porkess MV. Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(6):1087-102.
 117. Markham JA, Koenig JL. Prenatal stress: role in psychotic and depressive diseases. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;214(1):89-106.
 118. Fatemi SH, Emamian ES, Kist D, Sidwell RW, Nakajima K, Akhter P, et al. Defective corticogenesis and reduction in Reelin immunoreactivity in cortex and hippocampus of prenatally infected neonatal mice. *Mol Psychiatry*. 1999;4(2):145-54.
 119. Steiger JL, Alexander MJ, Galler JR, Farb DH, Russek SJ. Effects of prenatal malnutrition on GABA receptor alpha1, alpha3 and beta2 mRNA levels. *Neuroreport*. 2003;14(13):1731-5.
 120. Flagstad P, Mørk A, Glenthøj BY, Van Beek J, Michael-Titus AT, Didriksen M. Disruption of neurogenesis on gestational day 17 in the rat causes behavioral changes relevant to positive and negative schizophrenia symptoms and alters amphetamine-induced dopamine release in nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(11):2052-64.
 121. Palmer AA, Printz DJ, Butler PD, Dulawa SC, Printz MP. Prenatal protein deprivation in rats induces changes in prepulse inhibition and NMDA receptor binding. *Brain Res*. 2004;996(2):193-201.
 122. Flagstad P, Glenthøj BY, Didriksen M. Cognitive deficits caused by late gestational disruption of neurogenesis in rats: a preclinical model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(2):250-60.
 123. Meyer U, Nyffeler M, Schwendener S, Knuesel I, Yee BK, Feldon J. Relative prenatal and postnatal maternal contributions to schizophrenia-related neurochemical dysfunction after in utero immune challenge. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(2):441-56.
 124. Tseng KY, Lewis BL, Hashimoto T, Sesack SR, Kloc M, Lewis DA, et al. A neonatal ventral hippocampal lesion causes functional deficits in adult prefrontal cortical interneurons. *J Neurosci*. 2008;28(48):12691-9.
 125. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(2):189-92.
 126. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*. 1999;340(8):603-8.
 127. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, Torrey J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2003;29(3):587-93.
 128. Romero E, Guaza C, Castellano B, Borrell J. Ontogeny of sensorimotor gating and immune impairment induced by prenatal immune challenge in rats: implications for the etiopathology of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2010;15(4):372-83.
 129. Kozlovsky N, Belmaker RH, Agam G. Low GSK-3beta immunoreactivity in *post-mortem* frontal cortex of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):831-3.
 130. Kozlovsky N, Belmaker RH, Agam G. Low GSK-3 activity in frontal cortex of schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 2001;52(1-2):101-5.
 131. Kozlovsky N, Shanon-Weickert C, Tomaskovic-Crook E, Kleinman JE, Belmaker RH, Agam G. Reduced GSK-3beta mRNA levels in *post-mortem* dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenic patients. *J Neural Transm*. 2004;111(12):1583-92.
 132. Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, Maj M. Plasma levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in chronic schizophrenia: effects of clozapine treatment. *Psychiatry Res*. 1997;71(1):11-7.
 133. Gaughran F. Immunity and schizophrenia: autoimmunity, cytokines, and immune responses. *Int Rev Neurobiol*. 2002;52:275-302.
 134. Skurkovich SV, Aleksandrovsky YA, Chekhonin VP, Ryabukhin IA, Chakhava KO, Skurkovich B. Improvement in negative symptoms of schizophrenia with antibodies to tumor necrosis factor-alpha and to interferon-gamma: a case report. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(6):734-5.
 135. Romero E, Ali C, Molina-Holgado E, Castellano B, Guaza C, Borrell J. Neurobehavioral and immunological consequences of prenatal immune activation in rats. Influence of antipsychotics. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(8):1791-804.
 136. Shi L, Fatemi SH, Sidwell RW, Patterson PH. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J Neurosci*. 2003;23(1):297-302.
 137. Cotter D, Takei N, Farrell M, Sham P, Quinn P, Larkin C, et al. Does prenatal exposure to influenza in mice induce pyramidal cell disarray in the dorsal hippocampus? *Schizophr Res*. 1995;16(3):233-41.
 138. Altshuler LL, Conrad A, Kovelman JA, Scheibel A. Hippocampal pyramidal cell orientation in schizophrenia. A controlled neurohistologic study of the Yakovlev collection. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(12):1094-8.
 139. Christison GW, Casanova MF, Weinberger DR, Rawlings R, Kleinman JE. A quantitative investigation of hippocampal pyramidal cell size, shape, and variability of orientation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(11):1027-32.
 140. Benes FM, Sorensen I, Bird ED. Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophr Bull*. 1991;17(4):597-608.
 141. Wright P, Murray RM. Schizophrenia: prenatal influenza and autoimmunity. *Ann Med*. 1993;25(5):497-502.
 142. Müller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(Suppl 4):62-8.
 143. Nawa H, Takahashi M, Patterson PH. Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia: support for the developmental model. *Mol Psychiatry*. 2000;5(6):594-603.
 144. Boin F, Zanardini R, et al. Association between -G308A tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2001;6(1):79-82.
 145. Rothermundt M, Arolt V, Bayer TA. Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2001;15(4):319-339.
 146. Susser ES, Lin SP. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(12):983-8.
 147. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(1):25-31.
 148. St Clair D, Xu M, Wang P, Yu Y, Fang Y, Zhang F, et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA*. 2005;294(5):557-62.
 149. Palmer AA, Brown AS, Keegan D, Siska LD, Susser E, Rotrosen J, et al. Prenatal protein deprivation alters dopamine-mediated behaviors and dopaminergic and glutamatergic receptor binding. *Brain Res*. 2008;1237:62-74.
 150. Chen JC, Turiak G, Galler J, Volicer L. Postnatal changes of brain monoamine levels in prenatally malnourished and control rats. *Int J Dev Neurosci*. 1997;15(2):257-63.
 151. Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia: a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol*. 2007;21(4):440-52.
 152. Tonkiss J, Galler JR. Prenatal protein malnutrition and working memory performance in adult rats. *Behav Brain Res*. 1990;40(2):95-107.
 153. Barrett DE, Radke-Yarrow M. Effects of nutritional supplementation on children's responses to novel, frustrating, and competitive situations. *Am J Clin Nutr*. 1985;42(1):102-20.
 154. Almeida SS, Tonkiss J, Galler JR. Prenatal protein malnutrition affects the social interactions of juvenile rats. *Physiol Behav*. 1996;60(1):197-201.
 155. Marichich ES, Molina VA, Orsingher OA. Persistent changes in central catecholaminergic system after recovery of perinatally undernourished rats. *J Nutr*. 1979;109(6):1045-50.
 156. Bayer S, Altman J, editors. Neurogenesis and neuronal migration. In: Paxinos G, editor. *The rat nervous system*. 2nd. San Diego, CA: Academic Press; 1995. p. 1041-78.
 157. Gourevitch R, Rocher C, Le Pen G, Krebs MO, Jay TM. Working memory deficits in adult rats after prenatal disruption of neurogenesis. *Behav Pharmacol*. 2004;15(4):287-92.
 158. Fiore M, Talamini L, Angelucci F, Koch T, Aloe L, Korf J. Prenatal methylazoxymethanol acetate alters behavior and brain NGF levels in young rats: a possible correlation with the development of schizophrenia-like deficits. *Neuropharmacology*. 1999;38(6):857-69.
 159. Tremolizzo L, Carboni G, Ruzicka WB, Mitchell CP, Sugaya I, Tusting P, et al. An epigenetic mouse model for molecular and behavioral neuropathologies related to schizophrenia vulnerability. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(26):17095-100.
 160. Dong E, Agis-Balboa RC, Simonini MV, Grayson DR, Costa E, Guidotti A. Reelin and glutamic acid decarboxylase67 promoter remodeling in

- an epigenetic methionine-induced mouse model of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(35):12578-83.
161. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(10):805-18; discussion 819-20.
 162. Thune JJ, Pakkenberg B. Stereological studies of the schizophrenic brain. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000;31(2-3):200-4.
 163. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157(1):16-25.
 164. Ananth H, Popescu I, Critchley HD, Good CD, Frackowiak RS, Dolan RJ. Cortical and subcortical gray matter abnormalities in schizophrenia determined through structural magnetic resonance imaging with optimized volumetric voxel-based morphometry. *Am J Psychiatry*. 2002;159(9):1497-505.
 165. Selemon LD, Mrzljak J, Kleinman JE, Herman MM, Goldman-Rakic PS. Regional specificity in the neuropathologic substrates of schizophrenia: a morphometric analysis of Broca's area 44 and area 9. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):69-77.
 166. Jönsson SA, Luts A, Guldberg-Kjaer N, Ohman R. Pyramidal neuron size in the hippocampus of schizophrenics correlates with total cell count and degree of cell disarray. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(4):169-73.
 167. Hradetzky E, Sanderson TM, Tsang TM, Sherwood JL, Fitzjohn SM, Lakics V, et al. The methylazoxymethanol acetate (MAM-E17) rat model: molecular and functional effects in the hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(2):364-77.
 168. Braff DL, Grillon C, Geyer MA. Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(3):206-15.
 169. Le Pen G, Gourevitch R, Hazane F, Hoareau C, Jay TM, Krebs MO. Peri-pubertal maturation after developmental disturbance: a model for psychosis onset in the rat. *Neuroscience*. 2006;143(2):395-405.
 170. Aleman A, Hijman R, De Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(9):1358-66.
 171. Heckers S, Curran T, Goff D, Rauch SL, Fischman AJ, Alpert NM, et al. Abnormalities in the thalamus and prefrontal cortex during episodic object recognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000;48(7):651-7.
 172. Gray JA, Joseph MH, Hemsley DR, Young AM, Warburton EC, Boulenguez P, et al. The role of mesolimbic dopaminergic and retrohippocampal afferents to the nucleus accumbens in latent inhibition: implications for schizophrenia. *Behav Brain Res*. 1995;71(1-2):19-31.
 173. Gray JA, Moran PM, Grigoryan G, Peters SL, Young AM, Joseph MH. Latent inhibition: the nucleus accumbens connection revisited. *Behav Brain Res*. 1997;88(1):27-34.
 174. Stark H, Rothe T, Wagner T, Scheich H. Learning a new behavioral strategy in the shuttle-box increases prefrontal dopamine. *Neuroscience*. 2004;126(1):21-9.
 175. Lavin A, Grace A. Effects of afferent stimulation and DA application on prefrontal cortical cells recorded intracellularly in vivo: comparisons between intact rats and rats with pharmacologically-induced disruption of cortical development. *Soc Neurosci Abstr*. 1997;23:2080.
 176. Kosmidis MH, Breier A, Fantie BD. Avoidance learning in schizophrenia: a dissociation between the effects of aversive and non-aversive stimuli. *Schizophr Res*. 1999;38(1):51-9.
 177. Le Pen G, Moreau JL. Disruption of prepulse inhibition of startle reflex in a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine, olanzapine and risperidone but not by haloperidol. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(1):1-11.
 178. Lipska B, Weinberger D, editors. Cortical regulation of the mesolimbic dopamine system implications for schizophrenia. In: Kalivas PW, Barnes CD, editors. *Limbic circuits and neuropsychiatry*. Boca Raton: CRC Press; 1993.
 179. Lipska BK, Weinberger DR. Delayed effects of neonatal hippocampal damage on haloperidol-induced catalepsy and apomorphine-induced stereotypic behaviors in the rat. *Brain Res Dev Brain Res*. 1993;75(2):213-22.
 180. Chambers RA, Moore J, McEvoy JP, Levin ED. Cognitive effects of neonatal hippocampal lesions in a rat model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15(6):587-94.
 181. Sams-Dodd F, Lipska BK, Weinberger DR. Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997;132(3):303-10.
 182. Nuechterlein KH. Childhood precursors of adult schizophrenia. *J Child Psychol Psychiatry*. 1986;27(2):133-44.
 183. Auerbach JG, Hans S, Marcus J. Neurobehavioral functioning and social behavior of children at risk for schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 1993;30(1):40-9.
 184. Done DJ, Crow TJ, Johnstone EC, Sacker A. Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at ages 7 and 11. *BMJ*. 1994;309(6956):699-703.
 185. Sesack SR, Pickel VM. Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J Comp Neurol*. 1992;320(2):145-60.
 186. Stine CD, Lu W, Wolf ME. Expression of AMPA receptor flip and flop mRNAs in the nucleus accumbens and prefrontal cortex after neonatal ventral hippocampal lesions. *Neuropsychopharmacology*. 2001;24(3):253-66.
 187. O'Donnell P, Lewis BL, Weinberger DR, Lipska BK. Neonatal hippocampal damage alters electrophysiological properties of prefrontal cortical neurons in adult rats. *Cereb Cortex*. 2002;12(9):975-82.
 188. Hashimoto T, Volk DW, Eggan SM, Mirnics K, Pierri JN, Sun Z, et al. Gene expression deficits in a subclass of GABA neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *J Neurosci*. 2003;23(15):6315-26.
 189. Tordjman S, Drapier D, Bonnot O, Graignic R, Fortes S, Cohen D. Animal models relevant to schizophrenia and autism: validity and limitations. *Behav Genet*. 2007;37(1):61-78.
 190. Kluge W, Alsaif M, Guest PC, Schwarz E, Bahn S. Translating potential biomarker candidates for schizophrenia and depression to animal models of psychiatric disorders. *Expert Rev Mol Diagn*. 2011;11(7):721-33.
 191. Pechnick RN, George R, Poland RE. Characterization of the effects of the acute and repeated administration of MK-801 on the release of adrenocorticotropin, corticosterone and prolactin in the rat. *Eur J Pharmacol*. 1989;164(2):257-63.
 192. Issa G, Wilson C, Terry AV Jr, Pillai A. An inverse relationship between cortisol and BDNF levels in schizophrenia: data from human *post-mortem* and animal studies. *Neurobiol Dis*. 2010;39(3):327-33.
 193. Borrell J, Vela JM, Arévalo-Martín A, Molina-Holgado E, Guaza C. Prenatal immune challenge disrupts sensorimotor gating in adult rats. Implications for the etiopathogenesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26(2):204-15.
 194. Mitsushashi S, Fukushima T, Tomiya M, Santa T, Imai K, Toyooka T. Determination of kynurenine levels in rat plasma by high-performance liquid chromatography with pre-column fluorescence derivatization. *Anal Chim Acta*. 2007;584(2):315-21.
 195. Tomiya M, Fukushima T, Kawai J, Aoyama C, Mitsushashi S, Santa T, et al. Alterations of plasma and cerebrospinal fluid glutamate levels in rats treated with the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, ketamine. *Biomed Chromatogr*. 2006;20(6-7):628-33.
 196. Minassian A, Henry BL, Geyer MA, Paulus MP, Young JW, Perry W. The quantitative assessment of motor activity in mania and schizophrenia. *J Affect Disord*. 2010;120(1-3):200-6.
 197. Hellhammer D, Hero T, Gerhards F, Hellhammer J. Neuropattern: a new translational tool to detect and treat stress pathology. I. Strategic consideration. *Stress*. 2012;15(5):479-87. doi: 10.3109/10253890.2011.644604. Epub 2012 Jan 10.
 198. Hennekam RC. Hereditary multiple exostoses. *J Med Genet*. 1991;28(4):262-6.
 199. Sarnyai Z, Alsaif M, Bahn S, Ernst A, Guest PC, Hradetzky E, et al. Behavioral and molecular biomarkers in translational animal models for neuropsychiatric disorders. *Int Rev Neurobiol*. 2011;101:203-38.
 200. Levin Y, Wang L, Schwarz E, Koethe D, Leweke FM, Bahn S. Global proteomic profiling reveals altered proteomic signature in schizophrenia serum. *Mol Psychiatry*. 2010;15(11):1088-100.
 201. 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*. 2010;5:39-47.
 202. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(6):633-47.