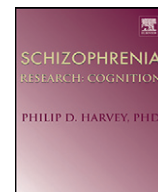




Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research: Cognition

journal homepage: <http://www.schizrescognition.com/>

Búsqueda De Nuevos Biomarcadores De La Cognición En Esquizofrenia



Rafael Penadés^{a,b,c,d,e,*}, Clemente Garcia-Rizo^{a,b,d,e}, Miquel Bioque^{a,b,e}, Alexandre González-Rodríguez^{a,b}, Bibiana Cabrera^{a,b}, Gisela Mezquida^{a,b}, Miquel Bernardo^{a,b,c,d,e}

^a Barcelona Clinic Schizophrenia Unit (BCSU)^b Hospital Clínic Barcelona^c University of Barcelona^d Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)^e Centro de Investigación en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 December 2014

Received in revised form 2 June 2015

Accepted 24 June 2015

Available online 26 July 2015

Palabras clave:

Psicosis

Esquizofrenia

Cognición

Biomarcadores

Inflamación

Prolactina

BDNF

RESUMEN

La búsqueda de biomarcadores en la cognición ha centrado una gran parte de las investigaciones en pacientes con esquizofrenia. La literatura científica es heterogénea y son escasos los estudios disponibles que permitan establecer un modelo integrador de la etiopatogenia y respuesta terapéutica basada en estos marcadores. En el presente trabajo nos proponemos revisar tres aspectos fundamentales correlacionados con el rendimiento cognitivo: 1) la relación entre cognición e inflamación en esquizofrenia, 2) el papel de la prolactina en la cognición, y 3) la asociación entre cognición y factores neurotróficos, en particular el BDNF.

Numerosos estudios apoyan la asociación de diversos marcadores inflamatorios con el estado cognitivo en esquizofrenia. El desarrollo de terapias eficaces en el rendimiento cognitivo se ha centrado en las últimas décadas en la búsqueda de fármacos inmunomoduladores o antiinflamatorios. Por otro lado, se ha demostrado la implicación de la prolactina y su función en la cognición y transición a la psicosis, así como en el pronóstico y diagnóstico de la esquizofrenia con independencia del tratamiento antipsicótico. En cuanto a factores neurotróficos, un estudio reciente correlaciona los niveles de BDNF con la mejoría cognitiva en pacientes diagnosticados de esquizofrenia tratados con rehabilitación cognitiva. Concluimos que, a pesar de la diversidad de biomarcadores asociados con el estado cognitivo en esquizofrenia, el BDNF es el biomarcador que acumula mayor evidencia en la literatura científica actual.

© 2015 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. La Búsqueda de Biomarcadores en la Cognición

La *Food and Drug Administration* (FDA) define un biomarcador como “una característica que es objetivamente medida y evaluable como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos, o de respuesta farmacológica a una intervención terapéutica” (Atkinson et al., 2001). La literatura científica actual sugiere que la definición de biomarcadores para los trastornos psiquiátricos incrementa el potencial de respuesta a diversos psicofármacos y mejora la investigación centrada en el desarrollo de terapias efectivas en estos trastornos a través de una mejor validación de medidas objetivas y la estratificación de los pacientes en función de estos marcadores (Tandon et al., 2010).

En las últimas décadas, la escasa evidencia científica en el campo de los biomarcadores ha estimulado la contribución a la ciencia mediante la investigación de las principales hipótesis etiopatogénicas de los trastornos psiquiátricos. En particular, si nos centramos en la investigación llevada a cabo en esquizofrenia y trastornos relacionados, en los últimos años ha habido un creciente interés en la definición

de nuevos biomarcadores válidos, fiables y útiles en la práctica clínica que permitan afrontar los principales retos de la psiquiatría biológica del siglo XXI.

Los modelos propuestos buscan definir fenotipos restrictivos que permitan integrar las diversas hipótesis propuestas para la esquizofrenia (García-Bueno et al., 2014b). Una revisión sistemática y meta-análisis revela la existencia de una disregulación proinflamatoria en la esquizofrenia y sugiere que diversas citoquinas implicadas en estos procesos deben ser foco de atención para nuevas investigaciones con la finalidad de definir marcadores biológicos de progresión y avance del trastorno (Upthegrove et al., 2014). En este contexto, la genética molecular, el análisis de plasma y fluido cerebroespinal, y la neuroimagen estructural y funcional han sido consideradas como un campo atractivo y prometedor en la investigación centrada en biomarcadores (Oertel-Knöchel et al., 2011; Penadés et al., 2013).

Una revisión reciente destaca que en la últimas décadas se han descrito genes candidatos y proteínas que presentarían las características necesarias para la definición de la naturaleza de los biomarcadores (Chana et al., 2013). Los autores describen que la relación entre la mayoría de los marcadores biológicos y la sintomatología que aparece en los trastornos psiquiátricos aún debe ser estudiada

DOI of original article: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scog.2015.10.004>.

* Corresponding author.

profundamente. Además, la psiquiatría biológica se ha encontrado con numerosas dificultades para la investigación de dichos biomarcadores, siendo uno de estos problemas la relativa inconsistencia de algunos diagnósticos clínicos. Lo anteriormente expuesto ha permitido a algunos investigadores relacionar algunos marcadores con síntomas cardinales de los trastornos psiquiátricos. Por otro lado, una revisión sistemática reciente sugiere que existen hallazgos que apuntan a la presencia de marcadores biológicos asociados con un peor rendimiento cognitivo en esquizofrenia (Ribeiro-Santos et al., 2014).

En el presente trabajo, nos proponemos revisar la literatura científica disponible centrada en los biomarcadores de estado cognitivo en pacientes con esquizofrenia, por dos motivos fundamentales: (1) la necesidad de discutir los principales hallazgos en este campo dado que el rendimiento cognitivo tiene un impacto directo sobre la funcionalidad de estos pacientes, (2) y puesto que se requiere proveer de mayor evidencia centrada en marcadores de respuesta clínica a las terapias establecidas por la comunidad científica y aquellas que pudieran tener resultados prometedores y esperanzadores. En la revisión que realizamos, los autores nos centramos en tres temáticas de alto interés en el campo de los biomarcadores. En primer lugar, se revisa la relación entre cognición e inflamación en la esquizofrenia; posteriormente se describe el potencial papel de la prolactina en la cognición; y en último lugar se revisa la asociación entre cognición y factores neurotróficos, en particular el BDNF.

2. Cognición e Inflamación en la Esquizofrenia

En la actualidad estamos viviendo una reformulación del concepto clásico de esquizofrenia, pasando a ser vista como un cuadro heterogéneo y con un impacto multisistémico desde el inicio (Insel, 2010; Kirkpatrick, 2009). En este contexto, varias hipótesis que implican al sistema inmune y procesos inflamatorios, tanto del sistema nervioso periférico como central, se han propuesto como explicaciones etiológicas para la esquizofrenia y trastornos relacionados. Dichos procesos parecen estar influidos por una serie de factores predisponentes genéticos y ambientales que pueden contribuir de manera crítica a la naturaleza progresiva de estas patologías (Meyer, 2011).

La respuesta inflamatoria es un mecanismo adaptativo que permite que el organismo haga frente a diversos desafíos que lo amenazan. Sin embargo, bajo condiciones patológicas y de excesiva duración el mantenimiento de esta respuesta podría llegar a ser perjudicial. La regulación precisa de todo el proceso de respuesta inflamatoria implica mecanismos de contrapeso endógenos complejos que controlan los efectos de determinados mediadores pro-inflamatorios potencialmente nocivos (Meyer, 2011).

En los últimos quince años, un renovado interés se ha centrado en dichas alteraciones inmunes e inflamatorias, y en las consecuencias sobre el metabolismo oxidativo y nitrosativo asociadas, como mecanismos fisiopatológicos claves involucrados desde el inicio de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos relacionados. En consecuencia, un cuerpo considerable de estudios indica un espectro de disfunciones inflamatorias e inmunológicas en la esquizofrenia. Las principales evidencias que apoyan esta implicación son:

- a) Estudios genéticos, incluyendo los *Genome-Wide Association Study* (GWAS) con grandes muestras poblacionales, han descrito variaciones genéticas del complejo mayor de histocompatibilidad y de genes que se expresan en tejidos con roles importantes en la respuesta inmune o inflamatoria (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C, 2014; Shi et al., 2009; Stefansson et al., 2009). También existe evidencia de una sobreexpresión (*upregulation*) de genes relacionados con la inflamación en tejido cerebral (Drexhage et al., 2010; Sætre et al., 2007).
- b) Estudios ecológicos que demuestran una mayor presentación de enfermedades autoinmunes e infecciones graves en esta población (Benros et al., 2011; Torrey et al., 2012).
- c) A nivel periférico, múltiples estudios han descrito una elevación de citoquinas proinflamatorias plasmáticas, mediadores claves en la regulación entre el sistema nervioso central y el sistema inmune (revisión en Miller et al. (2011)). Dado que la mayoría de los agentes infecciosos no atraviesan la placenta, las citoquinas proinflamatorias han sido señaladas como mediadores potenciales de los efectos dañinos de las infecciones en el cerebro fetal en estudios prenatales (Fineberg & Ellman, 2013). Además, también se conoce el aumento de otros mediadores proinflamatorios periféricos, como la prostaglandina E2 y de la actividad de la COX (Das & Khan, 1998; Kaiya et al., 1989).
- d) Mientras que un gran interés se ha centrado en los procesos proinflamatorios activados en la esquizofrenia, el papel de la señalización anti-inflamatoria ha atraído algo menos la atención en este contexto (Meyer, 2011). La estimulación de citoquinas antiinflamatorias tales como IL-4, IL-10 e IL-17 parece ser un mecanismo provocado por varios antipsicóticos para regular la inflamación incontrolada y potencialmente perjudicial en la esquizofrenia, sugiriendo un mecanismo de acción alternativo al bloqueo dopaminérgico (Maes et al., 1995; Meyer, 2011; Sugino et al., 2009).
- e) Paralelamente se conoce un desequilibrio en determinados mediadores pro-/antiinflamatorios en sangre periférica (Martinez-Gras et al., 2011). Este desequilibrio, que implica la vía inflamatoria del factor de transcripción nuclear κ B (NF κ B) y la vía antiinflamatoria de la prostaglandina 15-deoxy-PGJ2 (15d-PGJ2), ha sido descrito ya desde el primer episodio psicótico (PEP) (García-Bueno et al., 2014a), que se incrementa a medida que avanza la enfermedad (García-Bueno et al., 2014b), apoyando la existencia de una disregulación del equilibrio inflamatorio en los pacientes en una fase temprana de un trastorno psicótico. Debido a su naturaleza soluble, un hallazgo notable de estos estudios es que el mediador antiinflamatorio 15d-PGJ2 podría ser utilizado como biomarcador plasmático en los PEPs (García-Bueno et al., 2014a; García-Bueno et al., 2014b).
- f) A nivel del sistema nervioso central, se ha descrito la activación de la microglía cerebral, la principal línea de defensa del sistema nervioso central (Benarroch, 2013), en estudios post-mortem de tomografía por emisión de positrones (van Berckel et al., 2008).
- g) El desequilibrio de la respuesta inmune hacia una respuesta humoral importante (aumento de los niveles de IL 1, 4, 6, 10, 12 en plasma y LCR de los pacientes), hallazgo que también se correlacionó con un peor pronóstico (Potvin et al., 2008).
- h) Todos estos datos han apoyado ensayos clínicos con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como tratamiento coadyuvante en los trastornos psicóticos. Recientes metaanálisis reportaron evidencia provisional sobre los efectos favorables sintomáticos de los AINE como complemento a los antipsicóticos, especialmente de la aspirina, la N-acetilcisteína y los estrógenos (Nitta et al., 2013; Sommer et al., 2014).
- i) Varios estudios han relacionado alteraciones del sistema endocannabinoide (SEC) con la esquizofrenia (para revisión, ver Zamberletti et al., 2012). El SEC ha sido propuesto como un sistema homeostático principal implicado en la regulación de las complejas interacciones neuroinmunes en diversos escenarios neuropatológicos (Wolf et al., 2008). Los estudios en esquizofrenia se han centrado principalmente en los receptores CB1 y CB2 (Eggan et al., 2008; Ishiguro et al., 2010) y en los ligandos endógenos principales (Giuffrida et al., 2004; Leweke et al., 1999; Muguruza et al., 2013). Existe también evidencia reciente sobre una disregulación periférica de este sistema en

PEPs (Bioque et al., 2013). Líneas convergentes de evidencia indican que los endocannabinoides modulan procesos cognitivos, tanto en modelos animales como en seres humanos (Morena & Campolongo, 2013).

Estudios recientes han asociado cambios inmunes e inflamatorios al rendimiento cognitivo en diversas enfermedades, incluyendo la esquizofrenia. Específicamente, algunas citoquinas como las interleuquinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) y el factor necrótico tumoral (TNF) se han asociado al declive cognitivo y los síntomas negativos (Meyer et al., 2011). La evidencia sugiere que IL-1, IL-6 y TNF pueden tener un papel central manteniendo las características biológicas a nivel molecular, como la plasticidad sináptica, la neurogénesis o la neuromodulación, y los mecanismos celulares inherentes al aprendizaje, la memoria y la cognición (McAfoose & Baune, 2009). También se ha sugerido la implicación de la COX-2 en la función cognitiva (Muller et al., 2005), que actuaría inhibiendo la fuerza de la conectividad sináptica, determinante para la consolidación de la memoria. De manera global, estos resultados vinculan los marcadores inflamatorios con el rendimiento cognitivo en la esquizofrenia, lo que sugiere que la presencia de inflamación se asocia con peor rendimiento cognitivo (para revisión ver Ribeiro-Santos et al., 2014). Diversos mecanismos fisiopatológicos han intentado explicar los mecanismos inflamatorios que subyacen el deterioro cognitivo en la esquizofrenia y trastornos relacionados, incluyendo la activación microglial, el desequilibrio monoaminérgico, anomalías cerebrales y de la vía de la quinurenina (Ribeiro-Santos et al., 2014). Marcadores inespecíficos de inflamación, como la elevación de la Proteína c-reactiva, se han asociado a la función cognitiva pero no a otros síntomas psicopatológicos (Dickerson et al., 2007), indicando el potencial uso de determinados mediadores inflamatorios como biomarcadores del estado cognitivo.

Por otro lado, los fármacos antipsicóticos (mediante el antagonismo dopaminérgico de los receptores D2) son la base del tratamiento actual de la población con esquizofrenia y trastornos relacionados, mostrándose efectivos para tratar los síntomas positivos (como alucinaciones y delirios) en la mayoría de los pacientes; sin embargo sus resultados son más pobres en la mejora de los síntomas negativos y disfunciones cognitivas (Correll, 2014; Meyer et al., 2011). Dado que dicha disfunción neurocognitiva tiene un mayor impacto en el resultado funcional que los síntomas positivos (Green et al., 2000), el foco en la farmacoterapia para la esquizofrenia se ha desplazado hacia el efecto potencial de futuros fármacos en la mejora cognitiva (Correll, 2014). Algunos estudios arrojan datos sobre el efecto de los fármacos anti-inflamatorios o inmunomoduladores como tratamiento complementario al tratamiento antipsicótico en pacientes con esquizofrenia. El uso de celecoxib (inhibidor de la ciclooxigenasa tipo 2), junto al tratamiento con risperidona, han mostrado un efecto beneficioso sobre el factor cognitivo de la PANSS (Muller et al., 2002). En un estudio con la minociclina, un antibiótico que también ejerce actividad inmunomoduladora, puede mejorar el funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia en fases tempranas (Levkovitz et al., 2010). Estos datos sugieren que los primeros episodios psicóticos puede tratarse de un subgrupo de pacientes que logren mayor beneficio del tratamiento anti-inflamatorio. La repetida asociación entre inflamación y cognición apoya los ensayos clínicos con fármacos inmunomoduladores o antiinflamatorios como fármacos procognitivos de la esquizofrenia y trastornos relacionados (Kroken et al., 2014), abriendo un nuevo campo esperanzador para el tratamiento de estos pacientes, permitiendo a los clínicos monitorizar estos cambios.

3. Cognición y Prolactina

La prolactina es una hormona peptídica, estudiada históricamente por su función lactotrófica, que debe su nombre a su acción en la

lactancia, consistente en estimular la producción de leche en las glándulas mamarias durante el postparto. Aunque inicialmente se consideraba que solo era secretada por las células lactotropas de la adenohipófisis, diferentes estudios en mamíferos han permitido ampliar la fisiología de la prolactina. Su producción ha sido identificada aparte de la hipófisis, en la piel, glándulas mamarias, miometrio, próstata, placenta y sistema inmune entre otros (Bernichtein et al., 2010; Horseman & Gregerson, 2013). Las funciones estudiadas han sido ampliadas según la localización de su receptor, habiéndose detectado en glándulas mamarias, ovarios, glándula pituitaria, corazón, pulmón, timo, riñón, páncreas, hígado, glándula adrenales, útero musculo esquelético, sistema vascular y diferentes áreas del sistema nervioso central (Grattan & Kokay, 2008).

Aparte de la función lactotrófica, la prolactina se ha involucrado en el comportamiento maternal (Ben-Jonathan et al., 2008), la conducta sexual (en equilibrio con la dopamina), balance energético, conducta alimentaria, estrés, dolor, ansiedad y neurogénesis (Bernichtein et al., 2010). Aunque su secreción ha sido asociada a factores clínicos y biológicos como la edad, sexo, índice de masa corporal, hormonas esteroideas (hormona leutenizante, foliculoestimulante, estimulante del tiroides) la temperatura, la nutrición (leptina, grelina) o el estrés, el principal factor limitante es la acción inhibitoria de la dopamina hipotalámica. Determinadas neuronas endocrinas del hipotálamo, las neuronas tuberoinfundibulares del *nucleus arcuatus*, secretan dopamina y a través de los receptores dopaminérgicos D2 de las células lactotróficas, condicionan la inhibición de la secreción de prolactina.

Los niveles de prolactina presentan un ritmo circadiano diario y oscilatorio, incluso estacional, presentando dos modos de secreción, pulsátil y basal. Los niveles basales difieren según género, siendo más elevados en mujeres que en hombres (Roelfsema et al., 2012). El desarrollo de la investigación en el sistema nervioso central ha llevado a incrementar el interés por la función de la prolactina y su receptor en el cerebro. La expresión de los receptores cerebrales de prolactina ha sido principalmente estudiada en mamíferos inferiores (roedores) destacando una mayor presencia de receptores en zonas cerebrales específicas como el plexo coroideo, hipocampo, hipotálamo y el área pre-óptica durante embarazo y lactancia presumiblemente por la acción directa de la prolactina, lactógeno placentario y esteroides gonadales (Grattan, 2002).

La interacción del receptor de prolactina y diferentes receptores estrogénicos (estradiol, testosterona), leptina, adiponectina, grelina, condicionan variaciones en la funcionalidad del sistema nervioso central. Aparte de las funciones específicas en la regulación del equilibrio energético (Le et al., 2011) y respuesta fisiológica al estrés (Jaroenporn et al., 2007) existen destacados estudios que relacionan la prolactina con la cognición. Estudios animales demostraron una asociación entre alteraciones de prolactina y diferentes procesos cognitivos. En animales genéticamente modificados, el déficit de prolactina se asoció a una menor neurogénesis en el hipocampo así como a alteraciones del aprendizaje y la memoria (Walker et al., 2012). En otro experimento, niveles elevados de prolactina, se asociaron a una alteración de la capacidad de reconocimiento de objetos sin modificar el aprendizaje espacial (Torner et al., 2013).

De manera paralela se han desarrollado estudios en humanos, principalmente en mujeres embarazadas en relación al papel de la prolactina en los procesos cognitivos. Dichos estudios han objetivado que las variaciones de hormonas esteroideas durante el embarazo condicionaban cambios en la estructura neuronal y en la actividad de regiones cerebrales centradas en procesos de almacenamiento de información y modulación de respuestas emocionales. Inicialmente se objetivaron diferencias en la memoria verbal y en la velocidad de procesamiento comparando la función cognitiva de mujeres durante el embarazo y en el posparto, con la de mujeres no embarazadas. Dichas diferencias indicaron un rendimiento inferior durante el

embarazo y postparto, destacando la asociación inversa entre la prolactina, la memoria verbal y las funciones ejecutivas (Henry & Sherwin, 2011). Los resultados sin embargo no son concluyentes, puesto que aunque se han detectado asociaciones con la memoria de reconocimiento espacial, en un estudio comparativo posterior de función cognitiva trimestral durante el embarazo y posparto, no se identificaron las hormonas asociadas a dicha variación (Farrar et al., 2014).

Tal como hemos comentado previamente, existen diferentes factores clínicos que pueden modificar los niveles de prolactina, como la edad, el género y el índice de masa corporal (Roelfsema et al., 2012) así como los niveles de estrógenos gonadales. En esta línea argumental, la disminución de los niveles de prolactina en mujeres menopáusicas, está asociado a la disminución de estrógenos, de la misma manera que en hombres de edad avanzada un ligero incremento de los niveles de prolactina se asocian a mayor estradiol (Vermeulen et al., 2002). Así mismo el envejecimiento se asocia a cambios en el ritmo circadiano, reflejando variaciones en el tono dopaminérgico nocturno y en consecuencia en la secreción de prolactina. De forma similar, la combinación de prolactina y estrógenos gonadales en la edad adulta se ha correlacionado con patrones cognitivos en la vejez (Castanho et al., 2010). En este estudio portugués, tanto la prolactina como la dehidroepiandrosterona fueron las hormonas más relacionadas con los patrones cognitivos. En varones, los niveles de prolactina elevados se asociaron a un peor rendimiento cognitivo así como peor estado de ánimo y bienestar. En un estudio donde se valoraba la cognición y las habilidades matemáticas en estudiantes universitarios, se objetivó una importante diferencia de género a nivel cognitivo y hormonal, resaltando que las mujeres con bajos niveles de prolactina tenían una mejor funcionalidad matemática y con alto nivel de prolactina presentaban una mejor puntuación en el test de habilidad espacial (Amani et al., 2012).

Debido a su variedad funcional y fisiológica, el estudio de la prolactina en el campo de la neurociencias ha sido históricamente condenado a la hiperprolactinemia asociada al bloqueo dopaminérgico de los fármacos antipsicóticos. Las consecuencias de dicho incremento patológico difieren según género, pudiendo producir una amplia variedad de efectos adversos clínicamente relevantes, como la galactorrea, amenorrea e infertilidad en la mujer así como disfunción sexual, osteopenia y patología cardiovascular en ambos sexos (Byerly et al., 2007).

Sin embargo en los últimos años, con el aumento de la investigación en cognición como dimensión nuclear de los trastornos mentales graves (esquizofrenia, trastornos psicóticos relacionados y trastorno bipolar) surgen diferentes estudios evaluando la función de la prolactina dentro del espectro de la cognición. En un estudio de pacientes con psicosis temprana (menos de 3 años de evolución de enfermedad) altos niveles de prolactina se asociaron con déficits en la velocidad de procesamiento independientemente del uso de fármacos antipsicóticos (Montalvo et al., 2014). A pesar de estos hallazgos, aún existe una amplia controversia al respecto, puesto que otro estudio de cognición con pacientes varones diagnosticados de esquizofrenia, demostró que la prolactina no interfería en la asociación de esteroides gonadales, como la testosterona, con la función cognitiva (Moore et al., 2013). Sin embargo un evaluación crítica de los resultados, destaca la posibilidad de un error beta al tratarse de subgrupos con poco tamaño muestral. De manera similar en otro estudio en pacientes de ambos sexos, con diagnóstico de esquizofrenia crónica en tratamiento activo con antipsicótico, se asoció la prolactina con la función cognitiva aunque sin poder demostrar una asociación directa con parámetros cognitivos medidos con el test Mini-Mental (Ichioka et al., 2012).

En líneas generales se trata de un hallazgo con importantes repercusiones futuras en el campo de la función cognitiva, puesto que en diferentes estudios previos de pacientes tratados con antipsicóticos, el uso de un agonista parcial dopaminérgico (aripiprazol) que

disminuyera los niveles de prolactina, se había asociado a una reducción efectiva de la hiperprolactinemia, mejoría clínica psicopatológica y menor efectos secundarios motores pero no mejoría en la función cognitiva (Lee et al., 2013). Un enfoque previo similar, sin evaluar los niveles de prolactina (aunque a priori por farmacodinamia se esperaría una reducción de los niveles de prolactina) sí asoció el uso concomitante de agonistas parciales dopaminérgicos con mejoría de la velocidad de procesamiento pero empeorando ciertas funciones cognitivas (Yasui-Furukori et al., 2011). El mismo grupo previamente había evaluado la disminución de los niveles de prolactina en mujeres en tratamiento antipsicótico a las que se asociaba un agonista parcial sin encontrar diferencias en las evaluaciones cognitivas (Yasui-Furukori et al., 2010).

En resumen, la prolactina es una hormona peptídica cuya fisiología está en continuo estudio y amplio desarrollo. Presenta diversas funciones a nivel del sistema nervioso central implicadas en la interacción hormonal de sistemas de equilibrio energético, estrés o recompensa. Sin embargo, los datos recientes suponen nuevas implicaciones en la relación entre neurogénesis y cognición que podrían modificarán en los próximos años nuestra visión de la hormona orientándola hacia un elemento clave en transición (Aston et al., 2010), pronóstico, y diagnóstico (García-Rizo et al., 2012) de la esquizofrenia.

4. Cognición y Factores Neurotróficos: El BDNF

Las neurotrofinas son los factores de crecimiento que posibilitan el desarrollo y supervivencia de las células nerviosas. Son, por tanto, del todo imprescindibles para un funcionamiento correcto de las neuronas y además aumentan su supervivencia al evitar que se dispare la muerte celular. Probablemente el *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) es el factor neurotrófico que mejor se ha estudiado, tanto en investigación básica como en relación con algunos síndromes clínicos como la esquizofrenia. Así, el BDNF ha sido estudiado y se ha destacado su relevancia tanto en procesos neurobiológicos más básicos como la plasticidad neuronal, la diferenciación y supervivencia neuronal, como también en procesos cognitivos superiores como el aprendizaje y la memoria (Bekinschtein et al., 2008; Nakajo et al., 2008). Actualmente no existe un consenso completo sobre cómo medir el BDNF y tampoco existe un protocolo estandarizado de recogida del BDNF plasmático. Sin embargo, la opción más presente en la bibliografía son las técnicas ELISA – técnica basada en el método descrito por Metzger et al., 1981 – que han demostrado bastante sensibilidad y fiabilidad para determinar los niveles séricos y plasmáticos en muestras sanguíneas. Además, este procedimiento ha sido validado en muestras demográficas significativas (Trajkovska et al., 2007). Habitualmente se extraen muestras de la actividad periférica debido a la dificultad que supondría realizarlo con el BDNF procedente del cerebro. Existen datos que sugieren que existe una correlación entre los niveles de BDNF en el cerebro y los niveles plasmáticos periféricos (Karege et al., 2002).

Desafortunadamente, los estudios sobre las concentraciones de niveles séricos de BDNF en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia muestran resultados contradictorios y dejan abierta la cuestión, haciendo patente la necesidad de nuevos datos e investigaciones. La gran mayoría de estudios que comparan los niveles de BDNF en muestras de pacientes con esquizofrenia y controles sanos muestran que los pacientes con esquizofrenia tienen menor concentración de BDNF (Grillo et al., 2007; Ikeda et al., 2008; Tan et al., 2005; Xiu et al., 2009; Zhang et al., 2007). Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias entre ambos grupos e incluso han encontrado que los niveles de BDNF son mayores en las muestras de pacientes con esquizofrenia (Gama et al., 2007; Reis et al., 2008). Esta aparente contradicción de resultados y conclusiones ha sido analizada con un rigor excepcional en un estudio de meta-análisis que ha permitido una mejor interpretación de los resultados. Green et al. (2011) realizaron una selección muy rigurosa de los trabajos publicados y llegan a la

conclusión de que la concentración sérica de BDNF en los pacientes con esquizofrenia se halla reducida en comparación con los sujetos sanos. Esta conclusión parece extensible no solo en pacientes bajo tratamiento farmacológico sino también para pacientes que no han sido nunca medicados. Tampoco se han observado diferencias de género. Por último, Green et al. (2011) utilizan las técnicas de meta-regresión para demostrar que el BDNF y la edad se asocian significativamente, resultando en niveles menores de BDNF a medida que aumenta la edad. Sin embargo, no se encuentra relación entre el nivel de BDNF y la dosis de antipsicóticos. Podemos concluir que, a la luz de los estudios publicados y analizados en el meta-análisis, y después de controlar los aspectos metodológicos y la heterogeneidad de las muestras, los niveles de BDNF en sangre son menores en pacientes con esquizofrenia que las que se dan en los sujetos sanos.

Las consecuencias de esta posible reducción de los niveles de BDNF en los pacientes con esquizofrenia vienen dadas por la implicación que dicho factor tiene sobre la cognición. Así, disponemos de pruebas que vinculan el BDNF con los procesos de formación de espinas y ramas dendríticas, actuando como un auténtico regulador del crecimiento axonal. Por ejemplo, se ha sugerido que en los procesos de aprendizaje y memoria producen un efecto de intensificación sináptica que resulta en el fenómeno de potenciación a largo plazo. Concretamente, el proceso de intensificación sináptica parece estar mediado por receptores relacionados con el BDNF, tal como la *Tyrosine-receptor kinase* (TrkB) (Gärtner et al., 2006; Minichiello et al., 1999). Más concretamente, algunos estudios han obtenido correlaciones entre los niveles de BDNF y algunos aspectos de la cognición en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Zhang et al. (2012) encontraron una correlación significativa entre los niveles reducidos de BDNF y la presencia de alteraciones cognitivas en una amplia muestra de pacientes ingresados. Niitsu et al. (2011) en una muestra de pacientes lograron realizar una predicción del funcionamiento cognitivo a partir de los niveles de un precursor del BDNF con bastante éxito, mostrando una sensibilidad y una especificidad considerables.

Dado que el BDNF mantiene unas concentraciones bajas en los pacientes con esquizofrenia y además juega un papel crucial en los procesos cognitivos, ha sido propuesto como un biomarcador para la esquizofrenia, y más concretamente para la variable cognitiva en la esquizofrenia. Sin embargo, no parece que dispongamos de información suficiente para refrendar esta propuesta, que aunque prometedora aún parece insuficiente. En todo caso, como hemos señalado previamente, un biomarcador debe tener tres características: ser un indicador de procesos biológicos normales, ser un indicador de procesos patológicos y ser un marcador de las respuestas terapéuticas. En primer lugar, como indicador de procesos biológicos normales el BDNF parece intervenir de forma importante en los procesos responsables de la cognición, especialmente del aprendizaje y la memoria. Se ha demostrado su papel como regulador del crecimiento axonal y dendrítico, así como de la regulación de la neurogénesis en el adulto. Existen pruebas de que el fenómeno de potenciación a largo plazo que se produce en el hipocampo como consecuencia del aprendizaje está relacionado con la actividad del receptor del BDNF denominado TrkB. En segundo lugar, los niveles séricos de BDNF de los pacientes con esquizofrenia son inferiores a los encontrados en sujetos sanos. Este hecho parece cumplirse tanto para los pacientes crónicos como para los pacientes con primeros episodios psicóticos. Concretamente, los estudios de neuroimagen vinculan estos bajos niveles séricos de BDNF con volúmenes del hipocampo reducidos. Por último, queda por determinar el papel del BDNF como marcador de la respuesta terapéutica. Algunos estudios parecen indicar que los antipsicóticos típicos disminuirían la expresión de BDNF, mientras que los atípicos la aumentarían. Sin embargo, estos datos son aún preliminares y se ha estudiado solo con modelos animales. Por otra parte, en otro estudio se probó la capacidad de un tratamiento

cognitivo de modificar positivamente los niveles séricos de BDNF. El estudio, logró establecer una correlación estadísticamente significativa entre la mejora cognitiva y el incremento en los niveles de BDNF para el grupo que siguió la intervención cognitiva. Aunque este estudio no ha sido replicado por el momento, ha abierto una vía de investigación que se muestra realmente prometedora (Vinogradov et al., 2009).

A pesar de los datos expuestos, el papel del BDNF como biomarcador no está totalmente establecido. Por ejemplo, su especificidad para la esquizofrenia no ha sido demostrada, ya que se ha observado disminuciones de los niveles de BDNF también en pacientes con trastornos neurodegenerativos y con otros trastornos neuropsiquiátricos. Sin embargo, su carácter como biomarcador de la dimensión cognitiva en la esquizofrenia parece ser una línea de investigación prometedora aunque se necesitan muchos más estudios que confirmen y analicen en profundidad esta relación (Penadés et al., 2013). Por todo ello, la consideración del BDNF como un marcador de la dimensión cognitiva de la esquizofrenia es muy alentadora pero en el momento actual todavía prematura.

5. Conclusiones

En la última década, y debido principalmente a las polémicas derivadas de los actuales criterios diagnósticos clínicos y la multidimensionalidad psicopatológica, ha habido un creciente interés en el estudio de marcadores biológicos relacionados con la esquizofrenia y en especial con aspectos cuantificables, como la función cognitiva. El interés por presentar marcadores objetivos, alejados de la posible subjetividad inter-observador, ha potenciado el desarrollo de áreas específicas dentro de la patología mental, más fácilmente correlacionables con los marcadores biológicos. En primer lugar, numerosos estudios apoyan la hipótesis de que la respuesta inflamatoria podría tener una fuerte influencia en el inicio y desarrollo de la esquizofrenia y trastornos relacionados, y se ha asociado diversos marcadores inflamatorios con el estado cognitivo de estos pacientes. Dado que el deterioro cognitivo tiene un impacto directo sobre el funcionamiento global en la esquizofrenia, el desarrollo de terapias eficaces se ha centrado en los últimos años en la búsqueda de fármacos inmunomoduladores o antiinflamatorios, con resultados prometedores y esperanzadores para los clínicos. Sin embargo, quedan aspectos importantes que deberán conocerse mejor en próximos estudios, ya que se necesita determinar mejor: (i) el papel que juegan los tratamientos antipsicóticos prolongados en la respuesta inflamatoria de los sujetos con esquizofrenia y en su función cognitiva, (ii) qué terapias antiinflamatorias o inmunológicas y en qué momentos de la enfermedad podrían ser más adecuadas para mejorar los resultados cognitivos a medio/largo plazo y (iii) si la disregulación de la respuesta inmune es una característica común de toda la población que acaba siendo diagnosticada de esquizofrenia o solo de determinadas trayectorias patológicas.

Por otro lado, el desarrollo del conocimiento sobre la función de la prolactina y su receptor, ha permitido profundizar en su implicación en los procesos cognitivos, en particular, en pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados. Estudios recientes revelan su implicación en la transición a la psicosis, en el pronóstico y diagnóstico de la esquizofrenia con independencia del uso de medicaciones antipsicóticas, resaltando la posibilidad de convertirse en un futuro en un biomarcador específico en la esquizofrenia.

A pesar de la diversidad de biomarcadores asociados con el estado cognitivo en esquizofrenia, el BDNF es el biomarcador que acumula mayor evidencia en la literatura científica actual. Los pacientes con esquizofrenia presentarían concentraciones menores de BDNF en comparación con controles sanos, y un estudio reciente correlaciona los niveles de BDNF con la mejoría cognitiva en pacientes tratados con rehabilitación cognitiva.

Teniendo en cuenta el posible papel de contrapeso para las neurotrofinas, es plausible que la inflamación temprana puede activar una respuesta con el fin de aumentar los factores neurotróficos, y que esta respuesta puede afectar la respuesta al tratamiento. Por lo tanto, sería interesante estudiar las posibles consecuencias de este estado inflamatorio en las fases iniciales de la psicosis y la relevancia de los receptores neurotróficos en la función cognitiva y la respuesta al tratamiento. También es necesario delimitar qué papel juega la presencia estrés psicosocial como gatillo de estas respuestas biológicas y de sus consecuencias perjudiciales en caso de demasiado largas en el tiempo o demasiado exageradas de forma aguda.

Por tanto, esperamos un desarrollo notable en la investigación básica y clínica tanto de la función cognitiva como de los posibles biomarcadores asociados, en un intento de trasladar los avances de la neurociencia al campo de la salud mental, y en concreto al desarrollo del conocimiento en la esquizofrenia.

Role of Funding Source

The grants from the Instituto de Salud Carlos of FIS (PI 11/01958) to R Penadés, FIS (PI14/00753) to C Garcia-Rizo. A González-Rodríguez has received the First Juan José López-Ibor Foundation Grant for young Researchers. Gisela Mezquida was supported by the Catalanian Government (2014- SGR-1573 to the Research Unit of FIDMAG and 2014-SGR-441 to Barcelona Clinic Schizophrenia Unit) and the gran FI-DGR-2013 Contract of the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) (2015 FI_B2 00100).

Contributors

RP,CG, MB, AG-R, BC, GM and MB wrote the first draft of the manuscript and reviewed it.

Conflict of Interest

R Penadés has received honoraria/travel support from Otsuka-Lundbeck. C Garcia Rizo has received honoraria/travel support from Janssen-Cilag, Lundbeck and Ferrer. Alexandre González-Rodríguez has received honoraria or paid for travels from Pfizer, Ferrer, Janssen-Cilag, and Lundbeck-Otsuka.

Acknowledgements

The authors thank the Barcelona Clinic Schizophrenia Unit members for their assistance.

References

- Amani, A., Alamolhodaei, S.H., Radmehr, F., 2012. The relationship between students' cognitive abilities, mathematical performance and the level of Testosterone, Thyroid-Stimulating Hormone, Prolactin and Thyroxine. *JMCS* 5 (1), 1–16.
- Aston, J., Rechsteiner, E., Bull, N., Borgwardt, S., Gschwandtner, U., Riecher-Rössler, A., 2010 Oct 1. Hyperprolactinaemia in early psychosis-not only due to antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34 (7), 1342–1344.
- Atkinson, A.J., Colburn, W.A., DeGruttola, V.G., DeMets, D.L., Downing, G.J., Hoth, D.F., et al., 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69 (3), 89–95.
- Bekinschtein, P., Cammarota, M., Katzev, C., Slipczuk, L., Rossato, J.I., Goldin, A., Izquierdo, I., Medina, J.H., 2008. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105 (7), 2711–2716.
- Benarroch, E.E., 2013. Microglia: Multiple roles in surveillance, circuit shaping, and response to injury. *Neurology* 81 (12), 1079–1088.
- Ben-Jonathan, N., LaPensee, C.R., LaPensee, E.W., 2008. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr. Rev.* 29 (1), 1–41.
- Benros, M.E., Nielsen, P.R., Nordentoft, M., Eaton, W.W., Dalton, S.O., Mortensen, P.B., 2011. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am. J. Psychiatry* 168 (12), 1303–1310.
- Bernichtein, S., Touraine, P., Goffin, V., 2010. New concepts in prolactin biology. *J. Endocrinol.* 206 (1), 1–11.
- Bioque, M., García-Bueno, B., Macdowell, K.S., Meseguer, A., Saiz, P.A., Parellada, M., González-Pinto, A., Rodríguez-Jiménez, R., Lobo, A., Leza, J.C., Bernardo, M., Bioque, M., García-Bueno, B., Macdowell, K.S., Meseguer, A., Saiz, P.A., Parellada, M., González-Pinto, A., Rodríguez-Jiménez, R., Lobo, A., Leza, J.C., Bernardo, M., FLAMM-PEPs study- Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, 2013.

- Peripheral endocannabinoid system dysregulation in first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology* 38 (13), 2568–2577.
- Byerly, M., Suppes, T., Tran, Q.V., Baker, R.A., 2007. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J. Clin. Psychopharmacol.* 27 (6), 639–661.
- Castanho, T.C., Moreira, P.S., Portugal-Nunes, C., Novais, A., Costa, P.S., Palha, J.A., Sousa, N., Santos, N.C., 2010. The role of sex and sex-related hormones in cognition, mood and well-being in older men and women. *Biol. Psychol.* 103C, 158–166.
- Chana, G., Bousman, C.A., Money, T.T., Gibbons, A., Gillett, P., Dean, B., et al., 2013. Biomarker investigations related to pathophysiological pathways in schizophrenia and psychosis. *Front. Cell. Neurosci.* 26, 7–95.
- Correll, C.U., 2014. Mechanism of action of antipsychotic medications. *J. Clin. Psychiatry* 75 (4), 347–348.
- Das, I., Khan, N.S., 1998. Increased arachidonic acid induced platelet chemiluminescence indicates cyclooxygenase overactivity in schizophrenic subjects. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 58 (3), 165–168.
- Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Boronow, J., Yolken, R., 2007. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 93 (1), 261–265.
- Drexhage, R.C., van der Heul-Nieuwenhuijsen, L., Padmos, R.C., van Beveren, N., Cohen, D., Versnel, M.A., Nolen, W.A., Drexhage, H.A., 2010. Inflammatory gene expression in monocytes of patients with schizophrenia: overlap and difference with bipolar disorder. A study in naturalistically treated patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 13 (10), 1369–1381.
- Eggan, S.M., Hashimoto, T., Lewis, D.A., 2008. Reduced cortical cannabinoid 1 receptor messenger RNA and protein expression in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 65 (7), 772–784.
- Farrar, D., Tuffnell, D., Neill, J., Scally, A., Marshall, K., 2014. Assessment of cognitive function across pregnancy using CANTAB: a longitudinal study. *Brain Cogn.* 84 (1), 76–84.
- Fineberg, A.M., Ellman, L.M., 2013. Inflammatory cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 73 (10), 951–966.
- Gama, C.S., Andreazza, A.C., Kunz, M., 2007. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci. Lett.* 420 (1), 45–48.
- García-Bueno, B., Bioque, M., Mac-Dowell, K.S., Barcones, M.F., Martínez-Cengotitabengoa, M., Pina-Camacho, L., Rodríguez-Jiménez, R., Saiz, P.A., Castro, C., Lafuente, A., Santabárbara, J., González-Pinto, A., Parellada, M., Rubio, G., García-Portilla, M.P., Micó, J.A., Bernardo, M., Leza, J.C., 2014. Pro-/anti-inflammatory dysregulation in patients with first episode of psychosis: toward an integrative inflammatory hypothesis of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 40 (2), 376–387.
- García-Bueno, B., Bioque, M., Mac-Dowell, K.S., Santabárbara, J., Martínez-Cengotitabengoa, M., Moreno, C., Saiz, P.A., Berrocoso, E., Gassó, P., Barcones, M.F., González-Pinto, A., Parellada, M., Bobes, J., Micó, J.A., Bernardo, M., Leza, J.C., 2014 Oct 31b. Pro-/Anti-inflammatory Dysregulation in Early Psychosis: Results from a 1-Year Follow-Up Study. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 18 (2).
- García-Rizo, C., Fernandez-Egea, E., Oliveira, C., Justicia, A., Parellada, E., Bernardo, M., Kirkpatrick, B., 2012 Jan. Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr. Res.* 134 (1), 16–19.
- Gärtner, A., Polnau, D.G., Staiger, V., et al., 2006. Hippocampal long-term potentiation is supported by presynaptic and postsynaptic tyrosine receptor kinase B-mediated phospholipase Cgamma signaling. *J. Neurosci.* 26 (13), 3496–3504.
- Giuffrida, A., Lewke, F.M., Gerth, C.W., Schreiber, D., Koethe, D., Faulhaber, J., Klosterkotter, J., Piomelli, D., 2004. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 29 (11), 2108–2114.
- Grattan, D.R., 2002. Behavioural significance of prolactin signalling in the central nervous system during pregnancy and lactation. *Reproduction* 123 (4), 497–506.
- Grattan, D.R., Kokay, I.C., 2008. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone. *J. Neuroendocrinol.* 20 (6), 752–763.
- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., Mintz, J., 2000. Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring the "Right Stuff"? *Schizophr. Bull.* 26 (1), 119–136.
- Green, M.J., Matheson, S.L., Shepherd, A., Weickert, C.S., Carr, V.J., 2011. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol. Psychiatry* 16 (9), 960–972.
- Grillo, R.W., Ottoni, G.L., Leke, R., Souza, D.O., Portela, L.V., Lara, D.R., 2007. Reduced serum BDNF levels in schizophrenia patients on clozapine or typical antipsychotics. *J. Psychiatr. Res.* 41 (1–2), 31–35.
- Henry, J.F., Sherwin, B.B., 2011. Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Behav. Neurosci.* 126 (1), 73–85.
- Horseman, N.D., Gregerson, K.A., 2013. Prolactin actions. *J. Mol. Endocrinol.* 52 (1), R95–R106.
- Ichioka, S., Terao, T., Hoaki, N., Matsushita, T., Hoaki, T., 2012. Triiodothyronine may be positively associated with better cognitive function and less extrapyramidal symptoms in chronic schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 39 (1), 170–174.
- Ikeda, Y., Yahata, N., Ito, I., Nagano, M., Toyota, T., Yoshikawa, T., et al., 2008. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 101 (1–3), 58–66.
- Insel, T.R., 2010. Rethinking schizophrenia. *Nature* 468 (7321), 187–193.
- Ishiguro, H., Horiuchi, Y., Ishikawa, M., Koga, M., Imai, K., Suzuki, Y., Morikawa, M., Inada, T., Watanabe, Y., Takahashi, M., Someya, T., Ujiie, H., Iwata, N., Ozaki, N., Onaivi, E.S., Kunugi, H., Sasaki, T., Itokawa, M., Arai, M., Niizato, K., Iritani, S., Naka, I., Ohashi, J., Kakita, A., Takahashi, H., Nawa, H., Arinami, T., 2010. Brain cannabinoid CB2 receptor in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 67 (10), 974–982.

- Jaroenporn, S., Nagaoka, K., Kasahara, C., Ohta, R., Watanabe, G., Taya, K., 2007. Physiological roles of prolactin in the adrenocortical response to acute restraint stress. *Endocr. J.* 54 (5), 703–711.
- Kaiya, H., Uematsu, M., Ofuji, M., Nishida, A., Takeuchi, K., Nozaki, M., Idaka, E., 1989. Elevated plasma prostaglandin E2 levels in schizophrenia. *J. Neural Transm.* 77 (1), 39–46.
- Karege, F., Schwald, M., Cisse, M., 2002. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci. Lett.* 328 (3), 261–264.
- Kirkpatrick, B., 2009. The Concept of Schizophrenia. *Rev. Psiquiatr. Salud. Ment.* 2 (3), 105–107.
- Kroken, R.A., Løberg, E.-M., Drønen, T., Gruner, R., Hugdahl, K., Kompus, K., Skrede, S., Johnsen, E., 2014. A critical review of pro-cognitive drug targets in psychosis: Convergence on myelination and inflammation. *Front. Psychiatry* 4, 5–11.
- Le, J.A., Wilson, H.M., Shehu, A., Devi, Y.S., Aguilar, T., Gibori, G., 2011. Prolactin activation of the long form of its cognate receptor causes increased visceral fat and obesity in males as shown in transgenic mice expressing only this receptor subtype. *Horm. Metab. Res.* 43 (13), 931–937.
- Lee, B.J., Lee, S.J., Kim, M.K., Lee, J.G., Park, S.W., Kim, G.M., Kim, Y.H., 2013. Effect of aripiprazole on cognitive function and hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with risperidone. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 11, 60–66.
- Levkovitz, Y., Mendlovich, S., Riwkes, S., et al., 2010. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 71 (2), 138–149.
- Leweke, F.M., Giuffrida, A., Wurster, U., Emrich, H.M., Piomelli, D., 1999. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 10 (8), 1665–1669.
- Maes, M., Bosmans, E., Calabrese, J., Smith, R., Meltzer, H.Y., 1995. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J. Psychiatr. Res.* 29 (2), 141–152.
- Martinez-Gras, I., Perez-Nieves, B.G., Garcia-Bueno, B., Madrigal, J.L., Andres-Esteban, E., Rodriguez-Jimenez, R., Hoenicka, J., Palomo, T., Rubio, G., Leza, J.C., 2011. The anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ2 and its nuclear receptor PPAR γ are decreased in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 128 (1–3), 15–22.
- McAfoose, J., Baune, B.T., 2009. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33 (3), 355–366.
- Metzger, W.J., Butler, J.E., Swanson, P., Reinders, E., Richardson, H.B., 1981. Amplification of the enzyme-linked immunosorbent assay for measuring allergen-specific IgE and IgG antibody. *Clin. Allergy* 11 (6), 523–531.
- Meyer, U., 2011. Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. *Brain Behav. Immun.* 25 (8), 1507–1518.
- Meyer, U., Schwarz, M.J., Muller, N., 2011. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacol. Ther.* 132 (1), 96–110.
- Miller, B.J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., Kirkpatrick, B., 2011. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol. Psychiatry* 70 (7), 663–671.
- Minichiello, L., Korte, M., Wolfer, D., et al., 1999. Essential role for TrkB receptors in hippocampus-mediated learning. *Neuron* 24, 401–414.
- Montalvo, I., Gutierrez-Zotes, A., Creus, M., Monseny, R., Ortega, L., Franch, J., Lawrie, S.M., Reynolds, R.M., Vilella, E., Labad, J., 2014. Increased prolactin levels are associated with impaired processing speed in subjects with early psychosis. *PLoS One* 9 (2), e89428.
- Moore, L., Kyaw, M., Vercammen, A., Lenroot, R., Kulkarni, J., Curtis, J., O'Donnell, M., Carr, V.J., Shannon Weickert, C., Weickert, T.W., 2013. Serum testosterone levels are related to cognitive function in men with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 38 (9), 1717–1728.
- Morena, M., Campolongo, P., 2013. The endocannabinoid system: An emotional buffer in the modulation of memory function. *Neurobiol. Learn. Mem.* 112, 30–43.
- Muguruza, C., Lehtonen, M., Aaltonen, N., Morentin, B., Meana, J.J., Callado, L.F., 2013. Quantification of endocannabinoids in postmortem brain of schizophrenic subjects. *Schizophr. Res.* 148 (1–3), 145–150.
- Muller, N., Riedel, M., Schepach, C., et al., 2002. Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 159 (6), 1029–1034.
- Muller, N., Riedel, M., Schwarz, M.J., et al., 2005. Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 255 (2), 149–151.
- Nakajo, Y., Miyamoto, S., Nakano, Y., Xue, J.H., Hori, T., Yanamoto, H., 2008. Genetic increase in brain-derived neurotrophic factor levels enhances learning and memory. *Brain Res.* 1241, 103–109.
- Niitsu, T., Shirayama, Y., Matsuzawa, D., Hasegawa, T., Kanahara, N., Hashimoto, T., et al., 2011. Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35 (8), 1836–1840.
- Nitta, M., Kishimoto, T., Muller, N., Weiser, M., Davidson, M., Kane, J.M., Correll, C.U., 2013. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr. Bull.* 39 (6), 1230–1241.
- Oertel-Knöchel, V., Bittner, R.A., Knöchel, C., Prvulovic, D., Hampel, H., 2011. Discovery and development of integrative biological markers for schizophrenia. *Prog. Neurobiol.* 95 (4), 686–702.
- Penadés, R., Catalán, R., López-Vilchez, I., Arias, B., González-Rodríguez, A., Galán, A.M., Gastó, C., 2013. Brain-derived neurotrophic factor as a potential biomarker of cognitive recovery in schizophrenia. *World. J. Psychiatry* 3 (4), 93–102.
- Potvin, S., Stip, E., Sepehry, A.A., Gendron, A., Bah, R., Kouassi, E., 2008. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol. Psychiatry* 63 (8), 801–808.
- Reis, H.J., Nicolato, R., Barbosa, I.G., Teixeira do Prado, P.H., Romano-Silva, M.A., Teixeira, A.L., 2008. Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 439 (2), 157–159.
- Ribeiro-Santos, R., Lucio Teixeira, A., Vinicius Salgado, J., 2014. Evidence for an Immune Role on Cognition in Schizophrenia: A Systematic Review. *Curr. Neuropharmacol.* 12 (3), 273–280.
- Roelfsema, F., Pijl, H., Keenan, D.M., Veldhuis, J.D., 2012. Prolactin secretion in healthy adults is determined by gender, age and body mass index. *PLoS One* 7 (2), e31305.
- Saetre, P., Emilsson, L., Axelsson, E., Kreuger, J., Lindholm, E., Jazin, E., 2007. Inflammation-related genes up-regulated in schizophrenia brains. *BMC Psychiatry* 7, 46.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C., 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511 (7510), 421–427.
- Shi, J., Levinson, D.F., Duan, J., Sanders, A.R., Zheng, Y., Pe'er, I., Dudbridge, F., Holmans, P.A., Whittemore, A.S., Mowry, B.J., Olincy, A., Amin, F., Cloninger, C.R., Silverman, J.M., Buccola, N.G., Byerley, W.F., Black, D.W., Crowe, R.R., Oksenberg, J.R., Mirel, D.B., Kendler, K.S., Freedman, R., Gejman, P.V., 2009. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* 460 (7256), 753–757.
- Sommer, I.E., van Westrhenen, R., Begemann, M.J., de Witte, L.D., Leucht, S., Kahn, R.S., 2014. Efficacy of Anti-inflammatory Agents to Improve Symptoms in Patients With Schizophrenia: An Update. *Schizophr. Bull.* 40 (1), 181–191.
- Stefansson, H., Ophoff, R.A., Steinberg, S., Andreassen, O.A., Cichon, S., Rujescu, D., Werge, T., Pietiläinen, O.P., Mors, O., Mortensen, P.B., Sigurdsson, E., Gustafsson, O., Nyegaard, M., Tuulio-Henriksson, A., Ingason, A., Hansen, T., Suvisaari, J., Lonnqvist, J., Paunio, T., Borglum, A.D., Hartmann, A., Fink-Jensen, A., Nordentoft, M., Hougaard, D., Norgaard-Pedersen, B., Bottcher, Y., Olesen, J., Breuer, R., Moller, H.J., Giegling, I., Rasmussen, H.B., Timm, S., Mattheisen, M., Bitter, I., Rethelyi, J.M., Magnusdottir, B.B., Sigmundsson, T., Olason, P., Masson, G., Gulcher, J.R., Haraldsson, M., Fossdal, R., Thorgerirsson, T.E., Thorsteinsdottir, U., Ruggeri, M., Tosato, S., Franke, B., Strengman, E., Kiemeny, L.A., Melle, I., Djurovic, S., Abramova, L., Kaleda, V., Sanjuan, J., de Frutos, R., Bramon, E., Vassos, E., Fraser, G., Ettinger, U., Picchioni, M., Walker, N., Touloupoulou, T., Need, A.C., Ge, D., Yoon, J.L., Shianna, K.V., Freimer, N.B., Cantor, R.M., Murray, R., Kong, A., Golimbert, V., Carracedo, A., Arango, C., Costas, J., Jonsson, E.G., Terenius, L., Agartz, I., Petursson, H., Nothen, M.M., Rietschel, M., Matthews, P.M., Muglia, P., Peltonen, L., St Clair, D., Goldstein, D.B., Stefansson, K., Collier, D.A., 2009. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 460 (7256), 744–747.
- Sugino, H., Futamura, T., Mitsumoto, Y., Maeda, K., Marunaka, Y., 2009. Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10 in lipopolysaccharide-treated mice. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33 (2), 303–307.
- Tan, Y.L., Zhou, D.F., Cao, L.Y., Zou, Y.Z., Zhang, X.Y., 2005. Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Neurosci. Lett.* 382 (1–2), 27–32.
- Tandon, R., Nasrallah, H.A., Keshavan, M.S., 2010. Schizophrenia, “just the facts” 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr. Res.* 122 (1–3), 1–23.
- Turner, L., Tinajero, E., Lajud, N., Quintanar-Stephano, A., Olvera-Cortes, E., 2013. Hyperprolactinemia impairs object recognition without altering spatial learning in male rats. *Behav. Brain Res.* 252, 32–39.
- Torrey, E.F., Bartko, J.J., Yolken, R.H., 2012. *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: an update. *Schizophr. Bull.* 38 (3), 642–647.
- Trajkowska, V., Marcussen, A.B., Vinberg, M., Hartvig, P., Aznar, S., Knudsen, G.M., 2007. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain Res. Bull.* 73 (1–3), 143–149.
- Uphthegrove, R., Manzanares-Teson, N., Barnes, N.M., 2014. Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 155 (1–3), 101–108.
- Van Berckel, B.N., Bossong, M.G., Boellaard, R., Kloet, R., Schuitmaker, A., Caspers, E., Luurtsema, G., Windhorst, A.D., Cahn, W., Lammertsma, A.A., Kahn, R.S., 2008. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol. Psychiatry* 64 (9), 820–822.
- Vermeulen, A., Kaufman, J.M., Goemaere, S., van Pottelberg, I., 2002. Estradiol in elderly men. *Aging Male* 5 (2), 98–102.
- Vinogradov, S., Fisher, M., Holland, C., Shelly, W., Wolkowitz, O., Mellon, S.H., 2009. Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia? *Biol. Psychiatry* 66 (6), 549–553.
- Walker, T.L., Vukovic, J., Koudijs, J.M., Blackmore, D.G., Mackay, E.W., Sykes, A.M., Overall, R.W., Hamlin, A.S., Bartlett, P.F., 2012. Prolactin stimulates precursor cells in the adult mouse hippocampus. *PLoS One* 7 (9), e44371.
- Wolf, S.A., Tauber, S., Ullrich, O., 2008. CNS immune surveillance and neuroinflammation: endocannabinoids keep control. *Curr. Pharm. Des.* 14 (23), 2266–2278.
- Xiu, M.H., Hui, L., Dang, Y.F., Hou, T.D., Zhang, C.X., Zheng, Y.L., et al., 2009. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33 (8), 1508–1512.
- Yasui-Furukori, N., Furukori, H., Sugawara, N., Fujii, A., Kaneko, S., 2010. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 30 (5), 596–599.

- Yasui-Furukori, N., Kaneda, A., Sugawara, N., Tomita, T., Kaneko, S., 2011. Effect of adjunctive treatment with aripiprazole to atypical antipsychotics on cognitive function in schizophrenia patients. *J. Psychopharmacol.* 26 (6), 806–812.
- Zamberletti, E., Rubino, T., Parolaro, D., 2012. The endocannabinoid system and schizophrenia: integration of evidence. *Curr. Pharm. Des.* 18 (32), 4980–4990.
- Zhang, X.Y., Tan, Y.L., Zhou, D.F., Cao, L.Y., Wu, G.Y., Xu, Q., et al., 2007. Serum BDNF levels and weight gain in schizophrenic patients on long-term treatment with antipsychotics. *J. Psychiatr. Res.* 41 (12), 997–1004.
- Zhang, X.Y., Liang, J., Chen, D.C., Xiu, M.H., De Yang, F., Kosten, T.A., et al., 2012. Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 222 (2), 277–284.