

THE KYNURENINE PATHWAY OF TRYPTOPHAN CATABOLISM
AND SCHIZOPHRENIAKINURENINSKI PUT KATABOLIZMA TRIPTOFANA I
SHIZOFRENIJAMiloš Marković^{1,2}, Tatjana Nikolić³, Sanja Totić Poznanović^{1,4}¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija² Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“, Beograd, Srbija³ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za medicinsku i kliničku biohemiju, Beograd, Srbija⁴ Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za psihijatriju, Beograd, Srbija**Correspondence:** drmarkovic@me.com**Abstract**

The development of new therapeutic options focused on the recovery of patients with schizophrenia is primarily conditioned by elucidating the biological underpinnings of the disorder. The kynurenine pathway of tryptophan catabolism is the focus of psychiatric research since its catabolites have neuroactive properties, and one of the most important is the effect of kynurenic acid as the only endogenous NMDA receptor antagonist. According to the kynurenine hypothesis, there is an imbalance of excitatory and neuroprotective metabolites of the kynurenine pathway in patients with schizophrenia. It is postulated that excessive production of kynurenic acid leads to excessive blockade of NMDA glutamate and alpha-7 nicotinic receptors, acting as a trigger for the development of psychotic symptoms and neurocognitive deficits. This paper aims to review the kynurenine hypothesis of schizophrenia, important findings of studies exploring metabolites of the kynurenine pathway in patients with schizophrenia, and findings from the research on the potential impact of proinflammatory cytokines on the kynurenine pathway.

Keywords:kynurenine pathway,
proinflammatory
cytokines,
schizophrenia

Sažetak

Razvoj novih terapija usmerenih ka oporavku pacijenata sa shizofrenijom najpre je uslovljen razumevanjem biološke osnove bolesti. Kinureninski put katabolizma triptofana u fokusu je psihijatrijskih istraživanja s obzirom na to da njegovi kataboliti imaju neuroaktivno dejstvo, a jedno od značajnijih je efekat kinurenske kiseline kao jedinog endogenog NMDA receptorskog antagonist. Prema kinureninskoj hipotezi, kod pacijenata sa shizofrenijom dolazi do disbalansa ekscitatornih i neuroprotektivnih metabolita kinureninskog puta. Smatra se da povećana produkcija kinurenske kiseline dovodi do ekscesivne blokade NMDA glutamatnih i alfa-7 nikotinskih receptora, delujući kao okidač nastanka kako psihotičnih simptoma, tako i kognitivnih deficita. Ovaj rad ima za cilj da analizira kinureninsku hipotezu shizofrenije, značajna istraživanja o promenama metabolita kinureninskog puta kod pacijenata sa shizofrenijom, kao i istraživanja mogućeg uticaja proinflammatoryh citokina na kinureninski put.

Ključne reči:

kinureninski put, proinflammatory citokini, shizofrenija

Uvod

Shizofrenija je hronično duševno oboljenje, često povezano sa značajnim i dugoročnim negativnim uticajem na sposobnost pojedinca da funkcioniše u svim aspektima života – socijalnom, obrazovnom, profesionalnom, porodičnom, kao i na sposobnost za brigu o samom sebi, uspostavljanju i održavanju interpersonalnih odnosa. Shizofrenija pogađa približno 1% svetske populacije, sa prevalencijom tokom života od približno 0,4% i predstavlja jedan od deset najčešćih uzroka invaliditeta globalno, dovodeći do životne invalidnosti kod više od 50% pogođenih pacijenata (1,2).

Bolest karakterišu pozitivni, negativni i afektivni simptomi, kao i kognitivni deficiti, dok se odnos između njih menja tokom vremena, u zavisnosti od stadijuma bolesti. Kognitivni faktori, uključujući neurokogniciju i socijalnu kogniciju, predstavljaju najvažnije determinante funkcionisanja pacijenata sa shizofrenijom u zajednici.

Tok shizofrenije najčešće karakterišu faze akutne bolesti sa predominacijom pozitivnih simptoma (halucinacije, sumanutosti, dezorganizovan govor i mišljenje), praćene fazama remisije u kojima su negativni simptomi prominentniji (nedostatak volje, alogija, afektivna zaravnjenost, socijalno povlačenje, anhedonija) (3).

Postoji široko prihvaćen konsenzus da shizofrenija ima varijabilnu fenotipsku ekspresiju i nedovoljno shvaćenu multifaktorsku etiologiju (4). Razvoj novih terapija, usmerenih ka oporavku pacijenata sa shizofrenijom, najpre je uslovljen razumevanjem biološke osnove bolesti. Sagledavanje jedne od aktuelnih hipoteza, koja ističe N-metil-D-aspartatsku (NMDA) receptorsku hipofunkciju kao jedan od glavnih neurobioloških mehanizama koji je u osnovi shizofrenije, kao i sagledavanje dokaza o efektima kinurenske kiseline kao jedinog endogenog NMDA receptorskog antagonist, podstaklo je niz istraživanja u ovom smeru (5).

Trenutno, uz dostupne terapijske modalitete izlečenje shizofrenije nije moguće, ali postoje lekovi koji umanjuju težinu simptoma bolesti i odlažu pojavu psihotičnih epizoda (6). Iako su napravljeni veliki pomaci u lečenju akutnih psihotičnih simptoma shizofrenije, većina pacijenata ima oštećeno funkcionisanje između epizoda bolesti,

dok su rezidualni simptomi bolesti obično loši prediktori funkcionalnih ishoda (7).

Kinureninski put katabolizma triptofana

Triptofan je esencijalna aminokiselina, prekursor za sintezu serotonina i melatonina. Katabolizam triptofana je veoma razgranat i najsloženiji u odnosu na puteve razgradnje svih ostalih aminokiselina. Enzimi uključeni u katabolizam triptofana duž kinureninskog puta nalaze se u celom telu i u mozgu. Iako se najviši nivoi nalaze u jetri i bubrezima, svi primarni enzimi kinureninskog puta nalaze se i u mozgu (8). Kinureninski put katabolizma triptofana (**grafikon 1**) (9) došao je u fokus psihijatrijskih istraživanja s obzirom na to da njegovi kataboliti, nastali kroz kinureninski put, imaju neuroaktivno dejstvo. Ovi kataboliti mogu modulirati oksidativni stres, ali i delovati na glutamatske i acetilholinske receptore relevantne za psihijatrijske poremećaje (10).

Degradacija triptofana pretvaranjem u N-formilkinurenin dominantno se odvija oksidacijom usled delovanja jednog od tri enzima: indolamin 2,3-dioksigenaze 1 (IDO1), indolamin 2,3-dioksigenaze 2 (IDO2) i triptofan 2,3-dioksigenaze (TDO2). Delovanje enzima IDO1 i IDO2 u centralnom nervnom sistemu je dominantno u mikroglijalnim ćelijama i makrofagima, a TDO2 u astrocitima. Deformilacijom N-formilkinurenina nastaje L-kinurenin (KYN), centralni intermedijer kinureninskog puta. L-kinurenin dalje može da se metaboliše pomoću tri enzima, te tako nastaju tri nove grane puta. Prva grana primarno se odvija u astrocitima. Delovanjem enzima kinurenin aminotransferaza 1, 2, 3 i 4 (KAT I - IV) nastaje kinurenska kiselina (KYNA). Druga grana se primarno odvija u mikroglijalnim ćelijama. Kinurenin monooksigenaza (KMO) katališe prevođenje L-kinurenina u 3-hidroksikinurenin, a od njega delovanjem kinurenin aminotransferaza nastaje ksanturenska kiselina. Na 3-hidroksikinurenin može delovati i kinureninaza, koja ga prevodi u 3-hidroksiantranilnu kiselinu. Treća grana se odvija u mikroglijalnim ćelijama. L-kinurenin se pod dejstvom kinureninaze prevodi u antranilnu kiselinu, od koje dalje nastaje 3-hidroksiantranilna kiselina, a zatim 2-amino-3-karboksimukonat semialdehid, prekursor

hinolinske kiseline (QUIN), koja se finalno prevodi u nikotinamid-adenin mononukleotid i pikolinske kiseline koja se ekskretuje urinom (9, 11, 12).

Kinureninska hipoteza shizofrenije

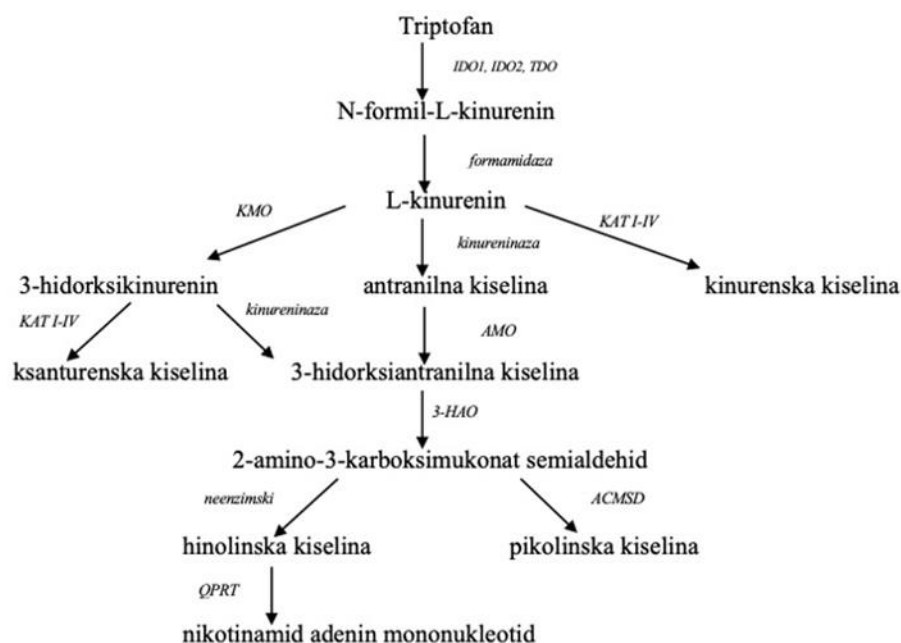
Kinurenska kiselina poseduje neuroprotektivna svojstva delujući kao antagonist svih jonotropnih glutamatskih receptora, ali od njih najveći afinitet ima za NMDA glutamatske receptore, kompetitivno inhibirajući njihovo glicinsko mesto. Pored toga, kinurenska kiselina deluje kao negativni alosterični modulator alfa-7 nikotinskih receptora, ali ispoljava svoje dejstvo i na G-proteinski kupolovani GPR 35 receptor i aril-hidrokarbonski receptor (10,13). Smatra se da kinurenska kiselina u fiziološkim uslovima prevenira ekscitotoksičnost i modulira neurotransmitersko oslobađanje (14). Druga dva katabolita – 3-hidroksikinurenin i hinolinska kiselina deluju neurotoksično, i to hinolinska kiselina delujući kao ekscitotoksični NMDA receptorski agonista, dok u sinergizmu sa 3-hidroksikinureninom može da dovede do oksidativnog stresa i neuronalne apoptoze (10, 15, 16).

Prema kinureninskoj hipotezi, kod pacijenata sa shizofrenijom dolazi do disbalansa ekscitatornih i neuroprotektivnih metabolita kinureninskog puta. Smatra se da povećana produkcija kinurenske kiseline dovodi do ekscitativne blokade NMDA glutamatskih i alfa-7 nikotinskih receptora, delujući kao okidač nastanka kako psihotičnih simptoma, tako i kognitivnih deficita (17-20).

Promene koncentracija metabolita kinureninskog puta u shizofreniji

Povišene koncentracije kinurenske kiseline detektovane su kako u likvoru (21, 22) tako i u *post mortem* uzorcima moždanog tkiva prefrontalnog korteksa (23) pacijenata sa shizofrenijom u poređenju sa zdravim kontrolama. Nasuprot tome, rezultati ispitivanja kinureninskog puta triptofana na periferiji nisu bili ubedljivi ni konzistentni. Prva meta-analiza (11) koja je ispitivala razliku u koncentracijama kinurenske kiseline kod pacijenata sa shizofrenijom i zdravih kontrola obuhvatila je 13 studija sa ukupno 961 pacijentom kod kojih su koncentracije kinurenske kiseline merene u likvoru, moždanom tkivu, perifernoj krvi i salivi. U navedenom istraživanju pokazano je da je koncentracija kinurenske kiseline bila povišena kod pacijenata sa shizofrenijom u odnosu na zdrave kontrole kada je merena u likvoru i moždanom tkivu. Nasuprot tome, rezultati na periferiji su pokazali da nije bilo razlike u izmerenim koncentracijama kinurenske kiseline kod pacijenata sa shizofrenijom u odnosu na zdrave kontrole.

U studiji koju su sproveli Šimona (*Szymona*) i saradnici (24) ispitivane su periferne koncentracije kinurenske kiseline i 3-hidroksikinurenina kod 51 pacijenta sa shizofrenijom u akutnom pogoršanju bolesti, nakon četiri nedelje lečenja i po postizanju remisije bolesti. Rezultati studije ukazali su na značajno manje koncentracije kinurenske kiseline prilikom sva tri merenja, dok je koncentracija 3-hidroksikinurenina bila povećana prilikom remisije bolesti čak 134% u odnosu na zdrave ispitanike. Pokazano je i smanjenje odnosa kinurenska kiselina/3-hidroksikinurenin prilikom sva tri merenja. U studiji koju su sproveli Kjapeli (*Chiappelli*) i saradnici (25) ispitivane su koncentracije kinurenina i kinurenske kiseline u perifernoj krvi 106 klinički stabilnih pacijenata sa dijagnozom iz spektra shizofrenije. Pokazane su statistički značajno manje koncentracije kinurenske kiseline kod pacijenata



Grafikon 1. Kinureninski put katabolizma triptofana. ACMSD - aminokarboksimumkonat-semialdehid-dekarboksilaza; AMO - antranilat-3-monooksigenaza; 3-HAO - trihidoksiantranilat 3,4 dioksigenaza; IDO1 i/ili IDO2 - indolamine 2,3 dioksigenaza-1 i -2; KAT - kinurenin aminotransferaza; KMO - kinurenin monooksigenaza; QPRT - hinolatfosforibozil transferaza; TDO - triptofan dekarboksilaza.

u odnosu na zdrave kontrole. U navedenom istraživanju nije bilo značajne korelacije između vrednosti kinurenina i kinurenske kiseline sa skorovima za neurokognitivne domene radne memorije i brzine procesiranja. U ispitivanju sprovedenom na 49 ispitanika tokom pogoršanja primarne psihotične bolesti (uključujući DSM-5 dijagnoze 295 i 298), pokazane su snižene koncentracije 3-hidroksikinurenina i hinolinske kiseline kao markera pogoršanja psihotične bolesti, dok su snižene koncentracije kinurenske kiseline i odnosa kinurenin/kinurenska kiselina imale značajnost kao markeri bolesti (26).

Odnos kinurenin/triptofan predstavlja bitan pokazatelj aktivnosti kinureninskog puta (27). U istraživanju Kindlera (*Kindler*) i saradnika (28) pokazan je povećan odnos kinurenin/triptofan kod pacijenata sa shizofrenijom, ali i značajno niže plazma koncentracije triptofana i kinurenske kiseline u odnosu na zdrave ispitanike. Autori su pokazali i značajnu povezanost između perifernih vrednosti odnosa kinurenin/triptofan i neurokognitivnog domena pažnje i volumena dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, ali samo kod pacijenata sa shizofrenijom koji su imali veće koncentracije proinflammatoryh citokina na periferiji. Kindler i saradnici su kao zaključak sugerisali interesantnu hipotezu, tj. da niže periferne koncentracije kinurenske kiseline kod obolelih od shizofrenije mogu ukazati na povećan izlazak kinurenina i triptofana sa periferije ka centralnom nervnom sistemu i time dovesti do veće raspoloživosti supstrata za centralnu aktivnost kinureninskog puta i povećanu produkciju kinurenske kiseline u mozgu.

Uticaj proinflammatoryh citokina na kinureninski put u shizofreniji

Uz porast interesovanja i rastući broj dokaza o izmenjenim centralnim i perifernim koncentracijama metabolita kinureninskog puta kod pacijenata sa shizofrenijom, istovremeno je porastao i broj istraživanja u cilju sagledavanja mogućih faktora koji dovode do skretanja metabolizma triptofana ka kinureninskom putu i njegove aktivacije. Disbalans proinflammatoryh citokina kod obolelih od shizofrenije je doveden u vezu sa već pomenutim enzimom indolamin-2,3-dioksigenazom (IDO), metabolizmom triptofan/kinurenin i nizom reperkusija na dopaminergički, serotonergički i glutamatski sistem (29). Niz istraživanja je sproveden o uticaju proinflammatoryh citokina na navedene kompleksne promene u neurotransmiterskim sistemima, a naročito o njihovom uticaju na glutamatsku neurotransmisiju, indirektno preko efekata na metabolizam triptofan/kinurenin. Istraživanja su ukazala na vezu između proinflammatoryh citokina i skretanje metabolizma triptofana ka kinureninu aktiviranjem, tj. povećanjem ekspresije indolamin dioksigenaze, ključnog enzima kinureninskog puta. Jedan od najpoznatijih induktora IDO jeste interferon gama (IFN- γ), ali postoje dokazi koji ukazuju da se enzim IDO može aktivirati i nezavisno od IFN- γ i to putem proinflammatoryh citokina

kao što su interleukin-1 β (IL-1 β), faktor nekroze tumora alfa (TNF- α) i IL-6 (30). Povišene koncentracije proinflammatoryh citokina pronađene su kako kod pacijenata sa hroničnom shizofrenijom, tako i kod pacijenata sa prvom psihotičnom epizodom, ali i kod osoba sa povišenim rizikom od psihoze (25). Pokazano je i da je odnos kinurenin/triptofan značajno povećan kod pacijenata sa shizofrenijom koji su imali povišene koncentracije proinflammatoryh citokina (28). Ovakvi rezultati ukazuju da povećan katabolizam triptofana na kinurenin može biti posledica ushodne regulacije kinureninskog puta posredovane citokinima.

U brojnim studijama je ispitivana koncentracija proinflammatoryh citokina kod pacijenata sa shizofrenijom, uključujući pacijente sa prvom epizodom bolesti, akutnim pogoršanjem, pacijente u remisiji bolesti, hronične pacijente, kao i pacijente sa povišenim rizikom za razvoj psihoze (32). Najčešće replikovani nalazi jesu povišenje koncentracija IL-6, TNF- α i IL-1 β u različitim fazama bolesti (33, 34), dok rezultati za dva značajna proinflammatoryh citokina IL-8 i IFN- γ nisu bili toliko konzistentni (33-35). Ovakvi nalazi uklapaju se u već postojeći imunsko-inflamatorni koncept shizofrenije, dok još uvek nije dovoljno rasvetljeno koliki je doprinos lokalne neuroinflamacije, a koliki doprinos imunsko-inflamatornih alteracija na periferiji (36).

Do danas postoji značajno veći broj studija (21-35) koje su ispitivale povezanost cirkulišućih koncentracija metabolita kinureninskog puta i citokina kod hroničnih, lečenih, stabilnih pacijenata sa shizofrenijom u odnosu na studije u kojima je ova povezanost ispitivana kod prethodno nelečenih pacijenata sa prvom psihotičnom epizodom (*drug naïve*) i kod nelečenih pacijenata sa akutnim pogoršanjem bolesti. Pored toga, jedan od glavnih nedostataka dosadašnjih istraživanja je relativno mali broj studija sa serijskim merenjima intraindividualnih promena, koje su poredile pomenute parametre kroz klinički tok bolesti (prodrom, prva psihotična epizoda, faza akutnog pogoršanja, stabilna remisija bolesti).

Mali broj studija je ispitivao povezanost koncentracija pomenutih parametara u odnosu na težinu i vrstu ispoljene simptomatologije, kao i u odnosu na kognitivno funkcionisanje, gde trenutno i postoji najveća potreba u razvoju novih terapijskih opcija uzevši u obzir skromne i nedovoljne napretke koji su napravljeni sa do sada registrovanim lekovima. Pored toga, mali broj studija je ispitivao povezanost metabolita kinureninskog puta i citokina u odnosu na vrstu i dozu primenjenog antipsihotika. Samo pojedine studije su u svom metodu rada primenjivale metod uparivanja pacijenata sa zdravim dobrovoljcima u odnosu na faktore kao što su starost i pol, a mali broj ih je vršio kontrolu u odnosu na druge bitne faktore, kao što su gojaznost, neurološke bolesti, hronične ili akutne infektivne i inflamatorne bolesti, kao i zavisnost od psihoaktivnih supstanci.

Zaključak

Postoji veliki broj studija u kojima su ispitivane

alteracije i centralnih i perifernih koncentracija kako kinureninskih metabolita, tako i citokina kod pacijenata sa shizofrenijom. Nažalost, rezultati ovih studija, zbog svoje nekonzistentnosti, još uvek nisu dali odgovor na pitanje da li izmenjene koncentracije kinureninskih metabolita i citokina imaju kauzalnu ulogu u nastanku psihotičnih simptoma. Takođe, još uvek nisu definisne dijagnostičke, prognostičke i terapijske implikacije ovih podataka.

Uzimajući u obzir prethodno spomenuta istraživanja, važno je da se u analizi dosadašnjih istraživanja, a naročito u buduća istraživanja integrišu metabolizam kinurenina i inflamatorni mehanizmi kako bi se dobio bolji uvid u patofiziologiju shizofrenije, ali i njihova povezanost sa psihopatološkim fenomenima (37). Temeljnije rasvetljavanje uloge kinureninskog puta u patofiziologiji shizofrenije moglo bi predstavljati osnovu za podsticaj ulaganja u razvoj novih terapijskih opcija, naročito onih za kojima postoji najveća potreba - poboljšanje kognitivnih funkcija i funkcionalni oporavak pacijenata.

Literatura

- Fleischhacker WW, Arango C, Arteel P, Barnes TRE, Carpenter W, Duckworth K, et al. Schizophrenia--time to commit to policy change. *Schizophr Bull.* 2014; 40(3):165-94.
- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997; 349(9063):1436-42.
- Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2019; 381(18):1753-61.
- Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl.* 1992; 20:1-97.
- Myint AM. Kynurenines: from the perspective of major psychiatric disorders. *FEBS J.* 2012; 279(8):1375-85.
- Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2003; 349(18):1738-49.
- Horan WP, Harvey PO, Kern RS, Green MF. Neurocognition, Social Cognition and Functional Outcome in Schizophrenia. In: Gaebel W, editor. *Schizophrenia: Current science and clinical practice.* Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011. p.67-107.
- Heyes MP, Chen CY, Major EO, Saito K. Different kynurenine pathway enzymes limit quinolinic acid formation by various human cell types. *Biochem J.* 1997; 326(Pt 2):351-6.
- Gáspár R, Halmi D, Demján V, Berkecz R, Pipicz M, Csont T. Kynurenine Pathway Metabolites as Potential Clinical Biomarkers in Coronary Artery Disease. *Front Immunol.* 2021; 12:768560.
- Schwarcz R, Bruno JB, Muchowski PJ, Wu HQ. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13(7):465-77.
- Plitman E, Iwata Y, Caravaggio F, Nakajima S, Chung JK, Gerretsen P, et al. Kynurenic Acid in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2017; 43(4):764-77.
- Campbell BM, Charych E, Lee AW, Möller T. Kynurenines in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines. *Front Neurosci.* 2014; 8:12.
- Urbanska EM, Chmiel-Perzyńska I, Perzyński A, Derkacz M, Owe-Larsson B. Endogenous kynurenic acid and neurotoxicity. In: Kostrzewa R, editor. *Handbook of neurotoxicity.* New York, USA: Springer; 2014. p.421-53.
- Szalardy L, Zadori E, Toldi J, Fulop F, Klivenyi P, Vecsei L. Manipulating kynurenic acid levels in the brain - on the edge between neuroprotection and cognitive dysfunction. *Curr Top Med Chem.* 2012; 12(16):1797-806.
- Perkins MN, Stone TW. An iontophoretic investigation of the actions of convulsant kynurenines and their interaction with the endogenous excitant quinolinic acid. *Brain Res.* 1982; 247(1):184-7.
- Guidetti P, Amori L, Sapko MT, Okuno E, Schwarcz R. Mitochondrial aspartate aminotransferase: a third kynurenate-producing enzyme in the mammalian brain. *J Neurochem.* 2007; 102(1):103-11.
- Javitt DC, Zukin SR, Heresco-Levy U, Umbricht D. Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012; 38(5):958-66.
- Kozak R, Campbell BM, Strick CA, Horner W, Hoffmann WE, Kiss T, et al. Reduction of Brain Kynurenic Acid Improves Cognitive Function. *J Neurosci.* 2014; 34(32):10592-602.
- Wonodi I, Schwarcz R. Cortical Kynurenine Pathway Metabolism: A Novel Target for Cognitive Enhancement in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2010; 36(2):211-8.
- Moghaddam B, Krystal JH. Capturing the angel in "angel dust": twenty years of translational neuroscience studies of NMDA receptor antagonists in animals and humans. *Schizophr Bull.* 2012; 38(5):942-9.
- Erhardt S, Blennow K, Nordin C, Skogh E, Lindström LH, Engberg G. Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2001; 313(1-2):96-8.
- Linderholm KR, Skogh E, Olsson SK, Dahl ML, Holtze M, Engberg G, et al. Increased levels of kynurenine and kynurenic acid in the CSF of patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012; 38(3):426-32.
- Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, Medoff D, Tamminga CA, Roberts RC. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001; 50(7):521-30.
- Szymona K, Zdzisińska B, Karakuła-Juchnowicz H, Kocki T, Kandefers-Szerszeń M, Flis M, et al. Correlations of Kynurenic Acid, 3-Hydroxykynurenine, sIL-2R, IFN- α , and IL-4 with Clinical Symptoms During Acute Relapse of Schizophrenia. *Neurotox Res.* 2017; 32(1):17-26.
- Chiappelli J, Notarangelo FM, Pocivavsek A, Thomas MAR, Rowland LM, Schwarcz R, et al. Influence of plasma cytokines on kynurenine and kynurenic acid in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2018; 43(8):1675-80.
- De Picker L, Fransen E, Coppens V, Timmers M, de Boer P, Oberacher H, et al. Immune and Neuroendocrine Trait and State Markers in Psychotic Illness: Decreased Kynurenines Marking Psychotic Exacerbations. *Front Immunol.* 2019; 10:2971.
- Cao B, Chen Y, Ren Z, Pan Z, McIntyre RS, Wang D. Dysregulation of kynurenine pathway and potential dynamic changes of kynurenine in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021; 123:203-14.
- Kindler J, Lim CK, Weickert CS, Boerrieger D, Galletly C, Liu D, et al. Dysregulation of kynurenine metabolism is related to pro-inflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2020; 25(11):2860-72.
- Dunjic Kostic B, Pantovic M, Ivković M, Damjanovic A, Lačković M, Jasovic Gasic M. Shizofrenija i citokini. *Engrami.* 2015; 37(1):55-61.
- Lestage J, Verrier D, Palin K, Dantzer R. The enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase is induced in the mouse brain in response to peripheral administration of lipopolysaccharide and superantigen. *Brain Behav Immun.* 2002; 16(5):596-601.
- O'Connor JC, André C, Wang Y, Lawson MA, Szegedi SS, Lestage J, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guérin. *J Neurosci.* 2009; 29(13):4200-9.
- Reale M, Costantini E, Greig NH. Cytokine Imbalance in Schizophrenia. From Research to Clinic: Potential Implications for Treatment. *Front Psychiatry.* 2021; 12:536257.
- Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011; 70(7):663-71.
- Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine

- function in medication-naive first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014; 155(1–3):101–8.
35. Frydecka D, Krzystek-Korpacka M, Lubeiro A, Stramecki F, Stańczykiewicz B, Beszlej JA, et al. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: A cross-sectional and meta-analysis study. *Brain Behav Immun.* 2018; 71:28–36.
 36. Najjar S, Pearlman DM. Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res.* 2015; 161(1):102–12.
 37. Pedraz-Petrozzi B, Elyamany O, Rummel C, Mulert C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia - a systematic review. *J Neuroinflammation.* 2020; 17(1):56.