

## VIII. Alteraciones del sistema inmune asociadas a la esquizofrenia

LILIANA MARCELA MONTILLA RODRÍGUEZ\*

LILIANA SÁNCHEZ LERMA\*\*

DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.242.07>

### Resumen

La esquizofrenia afecta a hombres y mujeres por igual, sin embargo hay diferencias en la edad de inicio y en la presentación clínica entre ambos sexos: los hombres pueden mostrar síntomas más temprano, las mujeres pueden desarrollar la enfermedad más tarde. Se ha sugerido una contribución genética significativa, pero no puede explicar completamente la esquizofrenia, y los factores ambientales también juegan un papel crucial. Además se ha prestado atención a las infecciones maternas durante el embarazo como posibles desencadenantes de la enfermedad. La exposición prenatal a infecciones virales se ha asociado con un mayor riesgo de esquizofrenia en la descendencia, destacando el papel del sistema inmunitario en la patogénesis de la enfermedad. Ciertas citoquinas proinflamatorias pueden modular funciones cerebrales relacionadas con las emociones y el comportamiento, lo cual sugiere un papel potencial de la inflamación en la fisiopatología de la enfermedad. Alteraciones en genes relacionados con el sistema inmunitario, como el complejo mayor de histocompatibilidad, también pueden influir en la susceptibilidad a la esquizofrenia. La pandemia de COVID-19 ha planteado preocupaciones adicionales sobre su posible impacto en la salud mental, incluida la esquizofrenia. La respuesta inmune prenatal puede tener consecuencias a largo plazo en el desarrollo del cerebro fetal, lo que

---

\* Doctora en Ciencias de la Salud. Profesora de la Universidad Cooperativa de Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0917-4288>

\*\* Doctora en Ciencias de la Salud. Profesora de la Universidad Cooperativa de Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-3874>

umentaría el riesgo de trastornos psiquiátricos en la descendencia. Así, la influencia de factores genéticos y ambientales, en particular la respuesta inmune prenatal, es fundamental en la aparición de la esquizofrenia. Comprender mejor estos mecanismos podría llevar al desarrollo de estrategias más eficaces para la prevención y el tratamiento, así como a la detección temprana de personas en riesgo.

**Palabras clave:** *Esquizofrenia, genética, respuesta inmune, prevención.*

## Introducción

La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico complejo con una etiología multifactorial que integra factores genéticos, ambientales y alteraciones inmunológicas. Recientes investigaciones han destacado el papel del sistema inmune en su desarrollo, particularmente la interacción entre citoquinas proinflamatorias y el sistema nervioso central, así como el impacto de infecciones maternas durante el embarazo. Estas condiciones pueden influir en procesos clave como la sinaptogénesis y la plasticidad neuronal, afectando el neurodesarrollo. Además, factores como predisposición genética, complicaciones obstétricas y alteraciones metabólicas subrayan la naturaleza heterogénea de la enfermedad. Comprender estos mecanismos es crucial para identificar intervenciones tempranas y avanzar en el tratamiento de la esquizofrenia, un trastorno con implicaciones profundas para los pacientes y su entorno.

## Origen de la esquizofrenia

La esquizofrenia es una condición heterogénea compleja con una patogénesis múltiple que perjudica el funcionamiento mental y social de las personas que la padecen, con un impacto no solo en el paciente sino también en familiares y amigos cercanos (Escamilla-Orozco, 2021). Muchos estudios de investigación se han enfocado en comprender cómo los genes o los factores ambientales afectan la maduración del cerebro e incrementan el riesgo de

trastornos del neurodesarrollo: retraso mental, problemas de aprendizaje, problemas neurosensoriales, disfunción y anomalías cerebrales estructurales. Estudios han demostrado que la enfermedad se presenta de igual forma en ambos sexos, con la diferencia de que en los hombres es más frecuente antes de los 20 años y en las mujeres durante la década de los 20. (Ellman *et al.*, 2010; Ramírez-Jirano, 2019).

La etiología de la esquizofrenia es extremadamente compleja, se cree que es el resultado de la combinación de factores genéticos y el medioambiente (Richetto & Meyer, 2021). La historia familiar de esquizofrenia es un factor de riesgo muy importante. Así mismo, se han vinculado factores perinatales que incluyen el medioambiente, las alteraciones prenatales y las complicaciones obstétricas, como las infecciones maternas. Otros factores de riesgo, pero que son hipotéticos, son el lugar de nacimiento, el estrato socioeconómico, y algunos estudios sugieren que los nacimientos en temporada de invierno/primavera se asocian con mayor riesgo de padecer esquizofrenia (Gapp *et al.*, 2016; Grayson & Guidotti, 2018).

## Sistema Inmune y esquizofrenia

En años más recientes, con el entendimiento más profundo del sistema inmune y la inmunogenética de las enfermedades relacionadas con la inmunidad, el interés por la esquizofrenia se ha centrado en este tópico (Uptegrove & Barnes, 2014). Recordemos que nuestro sistema inmunológico va mucho más allá de “defendernos contra lo desconocido”. Nuestro sistema inmune es capaz de reconocer lo propio y desconocer lo extraño, de iniciar respuestas inmunes al activar células que respetan nuestros antígenos propios y activan líneas celulares que son capaces de aprender a quién atacar, de enseñar a otras células a hacerlo y, además, de recordar a quién atacar durante toda nuestra vida. Las células tienen en su superficie proteínas de identificación que son moléculas que identifican las células y que el sistema inmune reconoce como propias.

En el sistema inmune adaptativo los linfocitos B y T son protagonistas, los linfocitos T helper o ayudadores producen una gran cantidad de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral (TFN), interferón gamma (IFN)

e interleuquinas que median muchos procesos de la respuesta inmune, como la IL-2, que es un proinflamatorio (Toche, 2012).

## Citoquinas y sistema nervioso

Las citoquinas y otras moléculas del sistema inmune son esenciales para el desarrollo y el buen funcionamiento del sistema nervioso central (SNC), ya que tienen a cargo la neurogénesis, la neurotransmisión, la remodelación sináptica, en conclusión, son mediadores entre el sistema inmune y el SNC. Las citoquinas son proteínas que pueden ser pro o antiinflamatorias y están involucradas tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa (Ramírez-Jirano *et al.*, 2019).

Hay algunas hipótesis que relacionan las citoquinas con la predisposición a sufrir de esquizofrenia, esto debido a una exposición de la madre en embarazo a una infección viral que interfiera con el desarrollo normal del cerebro a causa de la respuesta inmune frente a esta infección. Se ha postulado que el proceso inflamatorio es clave en la patogénesis de la esquizofrenia, debido a la activación inmune prenatal. De esta manera, se han relacionado algunas de las citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) en la modulación de las funciones del sistema nervioso relacionadas con alteraciones afectivas, emocionales y sociales en sujetos con esquizofrenia (Ramírez-Jirano *et al.*, 2019).

Infecciones por virus de la influenza, el herpes simple, citomegalovirus y otras no virales como la toxoplasmosis que aumentan la proteína C reactiva en las madres, han mostrado ese tipo de relación. Esta teoría coge más fuerza debido a la baja evidencia del paso transplacentario de algunos virus (Brown & Derkits, 2010; Kępińska *et al.*, 2020)

Al ser esenciales para la sinaptogénesis y la plasticidad del cerebro en el adulto, una infección viral durante la gestación afectaría el balance de las citoquinas y su función normal en el sistema nervioso central, y aunque esto pudiera tener un efecto directo también puede tener efecto durante el desarrollo y aun después de la adolescencia, periodo de cambio y plasticidad neuronal. No se puede asegurar que el incremento de las citoquinas se deba

a un proceso autoinmune, pero sí que es un proceso que se activa después de una inflamación (Khandaker *et al.*, 2015).

Contrario a lo que se pensaba: que el cerebro era un órgano inmunológicamente privilegiado gracias a la barrera hematoencefálica, estudios actuales han mostrado que la inflamación aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y permite la entrada de componentes del sistema inmune. Se debe tener en cuenta que el 10% de la masa celular del cerebro está compuesta por la microglía, que deriva del sistema hematopoyético, y que en respuesta a inflamación sistémica, la microglía libera citoquinas. Por ejemplo, si la madre llegase a sufrir influenza durante la primera mitad del embarazo, esto aumentaría tres veces el riesgo de que su hijo pueda desarrollar esquizofrenia; si la exposición llegase a ocurrir en el primer trimestre, el riesgo aumentaría 7 veces, esto debido a que los anticuerpos maternos IgG atraviesan la placenta, lo cual puede afectar el desarrollo cerebral fetal (Brown *et al.*, 2004; Khandaker *et al.*, 2015; Mor *et al.*, 2017).

Así mismo, Brown *et al.* (2004) realizaron un estudio en el que el 20% de los sujetos que fueron clínica y serológicamente documentados con exposición en el útero a la rubéola fueron diagnosticados con esquizofrenia. Igualmente, anticuerpos maternos tipo IgG contra HSV-2 y *Toxoplasma gondii* se asociaron con un riesgo significativamente elevado de psicosis en la descendencia (Brown & Derkits, 2010). Otros estudios han demostrado asociaciones entre esquizofrenia y exposición prenatal a polio, varicela-zoster y sarampión (Brown *et al.*, 2004)

Khandaker *et al.* (2012) encontraron que no solamente se aumenta el riesgo de esquizofrenia con infecciones en el periodo prenatal, sino que infecciones virales del SNC en recién nacidos se asocian con riesgo de psicosis no afectivas en adultos, e incrementarían la probabilidad de sufrir esquizofrenia (Fuhler, 2020.)

Estudios de los últimos 20 años han demostrado la interacción entre el sistema inmune, la inflamación sistémica, el cerebro y los cambios que ocasiona en cuanto a comportamiento, estado anímico y cognición. La estimulación del sistema inmune de la madre durante el embarazo incrementa interleuquinas importantes, como la gran familia de la IL-1, que consta de 7 proteínas: IL-1a, IL-1b, IL-18, IL-33, IL-36a, IL-36b, IL-36g, que tienen papel proinflamatorio. Estas interleuquinas son pleiotrópicas, también tie-

nen función inmunoregulatoria y hematopoyética y están muy ligadas a la inmunidad innata, por ejemplo, pueden inducir a la producción de proteína C reactiva por estímulo a la hipófisis que, a su vez, conlleva a la producción de cortisol. La IL-6 activa las células T y promueve la síntesis de la proteína C reactiva (Brown & Derkits, 2010).

Otra interleuquina asociada a esquizofrenia es la IL-8. Altos niveles maternos de IL-8 se han relacionado con corioamnionitis en infecciones durante el embarazo (Brown *et al.*, 2004; Ellman *et al.*, 2010). La exposición fetal a los aumentos en IL-8 se asoció con un significativo incremento en el volumen de LCR ventricular, disminución del volumen de la corteza entorrinal izquierda y la corteza cingulada posterior derecha de algunos pacientes con esquizofrenia (Ellman *et al.*, 2010). El agrandamiento ventricular es posiblemente la anomalía neuromorfológica mejor replicada en esquizofrenia y neurodesarrollo. Otras afecciones como la preeclampsia, obesidad y anemia, que aumentan el riesgo para esquizofrenia, se asocian con las elevaciones en IL-8 (Kępińska *et al.*, 2020).

El TNF- $\alpha$  es otra citoquina proinflamatoria con funciones muy importantes en la inmunidad y es producida por macrófagos y monocitos, LT, adipocitos y células musculares lisas. De igual forma, la elevación de algunos títulos de anticuerpos también se ha asociado a la esquizofrenia. Un estudio demostró que el incremento de la anticardiolipina IgG y títulos de autoanticuerpos del receptor N-metil-D-aspartato fueron más prevalentes en pacientes con esquizofrenia, aunque estas apreciaciones no son muy claras todavía (Kroken *et al.*, 2019).

La estimulación del sistema inmune de la madre durante el embarazo incrementa el número de neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo del feto. Hay que recordar que en la aparición de la enfermedad tiene relevancia la hiperactividad dopaminérgica, bien por exceso de producción de dopamina, por fallos en su eliminación o por un exceso de receptores dopaminérgicos (Müller & Schwarz, 2010). La secreción excesiva crónica de citoquinas podría causar concentraciones anormales de GABA y dopamina, debido al cambio en receptores específicos para estas sustancias vistas en los pacientes esquizofrénicos. Algunas drogas como la cocaína y las anfetaminas provocan alteraciones en las vías dopaminérgicas dando como resultado cuadros psicóticos semejantes a la esquizofrenia (Ellman *et al.*, 2010).

Muchos estudios han demostrado la relación que existe entre la herencia y la esquizofrenia, mostrando que la predisposición genética como resultado de polimorfismos en citoquinas proinflamatorias puede estar vinculada con una mayor probabilidad de desarrollar esquizofrenia (Barron *et al.*, 2017). Existen alteraciones del genoma entre las que se destacan el gen *DISC1*, con funciones importantes en la etapa del neurodesarrollo temprano y en procesos de regulación sináptica, y el gen de neuregulina 1 (*NRG1*), con funciones similares a los de los neurotransmisores y que regula varios procesos del neurodesarrollo afines a la migración neuronal, la mielinización y la plasticidad sináptica. Mutaciones en estos genes sugieren una relación importante con la desregulación inmune en la esquizofrenia (Tomppo *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2017).

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6 en aproximadamente 108 regiones contiene genes relacionados con la presentación del antígeno y mediadores de inflamación (Khandaker *et al.*, 2015), codifica múltiples genes que participan en la inmunidad, como los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) y el componente del complemento 4 (C4), además de potenciadores relacionados con linajes de linfocitos B (líneas CD19 y CD20) involucrados en inmunidad adquirida/adaptativa (Canetta & Brown, 2012; Kępińska *et al.*, 2020). La infección prenatal y la resultante respuesta de citoquinas pueden modificar la función del MHC en individuos que están genéticamente predispuestos, lo que generaría una plasticidad sináptica reducida muy relacionada con la fisiopatología de este trastorno (Brown & Derkits, 2010).

Otra hipótesis que intenta explicar la etiología de la esquizofrenia es la de la microglía. En cuanto a esta hipótesis, se habla de que el exceso en producción de citoquinas inflamatorias activaría la microglía del cerebro, y que una vez activada esta liberaría citoquinas proinflamatorias que podrían causar degeneración neuronal. Algunos autores proponen que el estado hipoglutamatérgico y el daño del N-metil-d-aspartato (NMDAR) vistos en esquizofrenia son resultados de esta acción (Nakazawa & Sapkota, 2020).

## Autoinmunidad

Al parecer la autoinmunidad también es un factor importante en la esquizofrenia, esto se deduce por los altos niveles de autoanticuerpos en sangre, líquido cefalorraquídeo y cerebro en pacientes esquizofrénicos. Las mismas moléculas proinflamatorias que se elevan en esquizofrenia se elevan en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Desórdenes metabólicos también se han asociado a la esquizofrenia; por ejemplo, se sabe que el estrés oxidativo juega un papel importante en la exagerada producción de componentes inflamatorios. En estos desórdenes se requiere gran consumo de ATP, lo que hace que se aumente la gluconeogénesis, se alteren los niveles de cortisol y se aumente el depósito de grasa en tejidos; estos desordenes se han asociado a pacientes con esquizofrenia (Upthegrove & Khandaker, 2019). Una de las mayores comorbilidades vinculadas a esta enfermedad es el síndrome metabólico, sobrepeso y diabetes tipo II (Rahmoune *et al.*, 2013).

## Influenza y COVID-19

Por otro lado, la infección por influenza y NMDAR comparten un ligando, lo que sugiere una base molecular por la supuesta homología estructural que podría conllevar la clave de la autoinmunidad NMDAR que ocurre después de la infección (Kępińska *et al.*, 2020). Lo anterior también se ha observado en la encefalitis autoinmune donde la frecuencia en psicosis es mayor en presencia de autoanticuerpos anti-NMDAR relacionados con esa enfermedad (Tsutsui *et al.*, 2012).

La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) causada por el SARS-CoV-2 es un problema de salud mundial que en su forma grave se caracteriza por ser un trastorno hiperinflamatorio, inmunomediado y desencadenado por la infección viral; razón por la cual es razonable esperar una interferencia con el desarrollo normal del embarazo. En estudios anteriores acerca de brotes infecciosos se demostró la asociación de la activación inmune materna (AIM) con la esquizofrenia como consecuencia de una infección, lo que podría extrapolarse a la actual pandemia por SARS-CoV2. Así,



se ha de tener en cuenta que la AIM que altera la actividad de las microglías desencadena una poda sináptica excesiva y podría ocasionar en el futuro mayor reactividad hacia factores que generen estrés y a la alteración del funcionamiento de las neuronas dopaminérgicas. Estos tópicos requieren que se continúe con las investigaciones, con el fin de determinar si la infección de gestantes por SARS-CoV2 y los cambios epigenéticos están implicados en la mayor probabilidad de desarrollar esquizofrenia (Falla-Castillo *et al.*, 2022).

Finalmente, gracias al avance de la inmunogenética y la relación con esas enfermedades cada día hay más aproximaciones a la etiología de la esquizofrenia. El estudio acerca de la exposición prenatal a la infección, la susceptibilidad genética, el medioambiente y la activación de los mecanismos moleculares subyacentes son cruciales para comprender mejor la fisiopatología de este trastorno y para caracterizar personas en etapas tempranas con trastornos psicóticos.

## Conclusiones

La esquizofrenia, una enfermedad mental compleja que afecta profundamente el funcionamiento individual y social en donde la interacción entre factores genéticos y ambientales, como la respuesta inmune prenatal, desempeña un papel crucial en su etiología. Estudios revelan la influencia de la historia familiar, factores perinatales y la activación inmune en el desarrollo de la enfermedad. Investigaciones recientes se enfocan en la relación entre el sistema inmune y el sistema nervioso central, sugiriendo un papel de las citoquinas proinflamatorias. La pandemia de COVID-19 también plantea preocupaciones sobre su impacto en la salud mental y el riesgo de esquizofrenia en la descendencia. Este entendimiento más profundo puede guiar el desarrollo de enfoques terapéuticos y preventivos más efectivos, así como la identificación temprana de individuos en riesgo.

## Referencias

- Barron, H., Hafizi, S., Andrezza, A., & Mizrahi, R. (2017). Neuroinflammation and oxidative stress in psychosis and psychosis risk. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(3), 651. <https://doi.org/10.3390/ijms18030651>
- Brown, A. S., & Derkits, E. J. (2010). Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *American Journal of Psychiatry*, *167*(3), 261-280. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>
- Brown, A. S., Hooton, J., Schaefer, C. A., Zhang, H., Petkova, E., Babulas, V., Perrin, M., Gorman, J. M., & Susser, E. S. (2004). Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *The American Journal of Psychiatry*, *161*(5), 889-895. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.5.889>
- Canetta, S. E., & Brown, A. S. (2012). Prenatal Infection, Maternal Immune Activation, And Risk For Schizophrenia. *Translational Neuroscience*, *3*(4), 320-327. <https://doi.org/10.2478/s13380-012-0045-6>
- Ellman, L. M., Deicken, R. F., Vinogradov, S., Kremen, W. S., Poole, J. H., Kern, D. M., Tsai, W. Y., Schaefer, C. A., & Brown, A. S. (2010). Structural brain alterations in schizophrenia following fetal exposure to the inflammatory cytokine interleukin-8. *Schizophrenia Research*, *121*(1-3), 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.014>
- Ernst, A., Sharma, A. N., Elased, K. M., Guest, P. C., Rahmoune, H., & Bahn, S. (2013). Diabetic db/db mice exhibit central nervous system and peripheral molecular alterations as seen in neurological disorders. *Translational psychiatry*, *3*(5), e263. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.42>
- Escamilla-Orozco, R. I., Becerra-Palars, C., Armendáriz-Vázquez, Y., Corlay-Noriega, I. S., Herrera-Estrella, M. A., Llamas-Núñez, R. E., Meneses-Luna, Ó., Quijada-Gaytán, J. M., Reyes-Madrigal, F., Rosado-Franco, A., Rosel-Vales, M., & Saucedo-Uribe, E. (2021). Tratamiento de la esquizofrenia en México: recomendaciones de un panel de expertos. *Gaceta Médica de Mexico*, *157*(Sup. 4), S1-S12. <https://doi.org/10.24875/GMM.M21000501>
- Falla-Castillo, M. L., Fabian-Alfaro, A. C., Estrella-Saavedra, S. N., Eslava-Diaz, J. C., & Cruz-Briceno, M. N. (2022). Prenatal SARS-CoV-2 stress as a risk factor for schizophrenia. *Revista Médica de Trujillo*, *17*(2), 62-67. <https://doi.org/10.17268/rmt.2022.v17i2.4567>
- Fuhler, G. M. (2020). The immune system and microbiome in pregnancy. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, *44-45*, 101671. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101671>
- Gapp, K., Bohacek, J., Grossmann, J., Brunner, A. M., Manuella, F., Nanni, P., & Mansuy, I. M. (2016). Potential of environmental enrichment to prevent transgenerational effects of paternal trauma. *Neuropsychopharmacology*, *41*(11), 2749-2758. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.87>
- Grayson, D. R., & Guidotti, A. (2018). DNA methylation in animal models of psychosis. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, *157*, 105-132. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.12.012>

- Kępińska, A. P., Iyegbe, C. O., Vernon, A. C., Yolken, R., Murray, R. M., & Pollak, T. A. (2020). Schizophrenia and influenza at the centenary of the 1918-1919 spanish influenza pandemic: mechanisms of psychosis risk. *Frontiers in Psychiatry, 11*. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00072>
- Khandaker, G. M., Cousins, L., Deakin, J., Lennox, B. R., Yolken, R., & Jones, P. B. (2015). Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *The Lancet Psychiatry, 2*(3), 258-270. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00122-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00122-9)
- Khandaker, G. M., Zimbron, J., Dalman, C., Lewis, G., & Jones, P. B. (2012). Childhood infection and adult schizophrenia: A meta-analysis of population-based studies. *Schizophrenia Research, 139*(1-3), 161-168. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.023>
- Kroken, R. A., Sommer, I. E., Steen, V. M., Dieset, I., & Johnsen, E. (2019). Constructing the immune signature of schizophrenia for clinical use and research; an integrative review translating descriptives into diagnostics. *Frontiers in Psychiatry, 9*, 753. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00753>
- Mor, G., Aldo, P., & Alvero, A. B. (2017). The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews. Immunology, 17*(8), 469-482. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>
- Müller, N., & Schwarz, M. J. (2010). Immune system and schizophrenia. *Current Immunology Reviews, 6*(3), 213-220. <https://doi.org/10.2174/157339510791823673>
- Nakazawa, K., & Sapkota, K. (2020). The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Pharmacology & Therapeutics, 205*, 107426. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107426>
- Ramírez-Jirano, L. J., Velasco-Ramírez, S. F., Pérez-Carranza, G. A., Domínguez-Díaz, C., & Bitzer-Quintero, O. K. (2019). Citocinas y sistema nervioso: relación con la esquizofrenia. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 57*(2), 107-112. <https://biblat.unam.mx/hevila/RevistaMedicadelInstitutoMexicanodelSeguroSocial/2019/vol57/no2/9.pdf>
- Richetto, J., & Meyer, U. (2021). Epigenetic modifications in schizophrenia and related disorders: molecular scars of environmental exposures and source of phenotypic variability. *Biological Psychiatry, 89*(3), 215-226. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.03.008>
- Toche, P. P. (2012). Vision panorámica del sistema inmune. *Revista Médica Clínica Las Condes, 23*(4), 446-457.
- Tomppo, L., Hennah, W., Miettunen, J., Järvelin, M.-R., Veijola, J., Ripatti, S., Lahermo, P., Lichtermann, D., Peltonen, L., & Ekelund, J. (2009). Association of variants in *DISC1* with psychosis-related traits in a large population cohort. *Archives of General Psychiatry, 66*(2), 134-141. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.524>
- Tsutsui, K., Kanbayashi, T., Tanaka, K., Boku, S., Ito, W., Tokunaga, J., Mori, A., Hishikawa, Y., Shimizu, T., & Nishino, S. (2012). Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. *BMC Psychiatry, 12*, 37. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-37>
- Uptegrove, R., & Barnes, N. M. (2014). The immune system and schizophrenia: an up-

- date for clinicians. *Advances in Psychiatric Treatment*, 20(2), 83-91. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.113.011452>
- Upthegrove, R., & Khandaker, G.M. (2019). Cytokines, oxidative stress and cellular markers of inflammation in schizophrenia. En G. Khandaker, U. Meyer, P. Jones (eds). *Neuroinflammation and schizophrenia* (pp.49-96). Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2018\\_88](https://doi.org/10.1007/7854_2018_88)
- Zhang, Z., Huang, J., Shen, Y., & Li, R. (2017). BACE1-dependent neuregulin-1 signaling: an implication for schizophrenia. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 302. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00302>