

Neuroupala i mentalni poremećaji

Neuroinflammation and Mental Disorders

**GORDANA RUBEŠA^{1,2}, ARISTEA PAVEŠIĆ RADONJA^{1,2}, TATJANA RUŽIĆ^{1,2},
ILIJANA STANIVUK^{1,2}, SANDRA BLAŽEVIĆ ZELIĆ^{1,2}**

¹Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci; ²KBC Rijeka

SAŽETAK _____ Neuroupalom nazivamo upalne reakcije mozga i leđne moždine koje su još uvijek nedovoljno istražene. Iako su promišljanja o posljedicama neuroupale najčešće negativna, postoje i neuroupalne reakcije koje su korisne i adaptivne. Mikroglia zauzima središnje mjesto u raspravi o neuroupali. Njezina je uloga aktivni imunološki nadzor nad neuroupalom. Tijekom upale aktivira se mikroglia i povećava ekspresija proupalnih citokina s namjerom zaštite središnjega živčanog sustava. Ipak, pojačana, pretjerana ili kronična aktivacija mikroglie može dovesti do snažnih patoloških promjena i neurobihevioralnih komplikacija poput mentalnih poremećaja. Ovaj pregled istražuje uloge i temeljne mehanizme neuroupale u patofiziologiji poremećaja raspoloženja, uključujući veliki depresivni poremećaj i bipolarni poremećaj, anksioznost i shizofrenije.

Neuroupala u depresiji i anksioznosti istraživana je kroz dokazivanje aktiviranih glija stanica, signalizaciju citokina, disfunkciju krvno-moždane barijere i poremećaje u neurotransmitskim sustavima koji su odgovorni za razvoj poremećaja raspoloženja i anksioznosti i to upravo u određenim područjima mozga koja su uključena u regulaciju istih. Uključenost neuroupale u shizofreniju dugo se pretpostavljala, međutim, tek nedavna istraživanja upućuju na to da bi upravo neuroupala mogla biti rana patologija shizofrenije koja kasnije dovodi do neurodegeneracije. Glavni dokazi za neuroupalu u shizofreniji uključuju dokaze aktivacije mikroglie, disregulacije ekspresije nekih upalnih gena, promjene razine metabolita kinureninskog puta i infiltracije moždanog tkiva perifernim imunološkim stanicama. Ipak, točna uloga neuroupale u etiologiji mentalnih poremećaja još uvijek nije u potpunosti poznata, ali dosadašnja saznanja čine dobru platformu za buduća istraživanja.

KLJUČNE RIJEČI: neuroupala, mikroglia, depresija, bipolarni poremećaj, anksioznost, shizofrenija

SUMMARY _____ Neuroinflammation refers to inflammatory reactions of the brain and spinal cord that are still insufficiently explored. Although inquiries into the consequences of neuroinflammation are most often negative, there are also neuroinflammatory responses that are beneficial and adaptive. Microglia carry a central role in discussions on neuroinflammation. Their function is active immune surveillance of neuroinflammatory processes. During inflammation, microglia become activated and increase the expression of pro-inflammatory cytokines with the aim of protecting the central nervous system. However, enhanced, excessive, or chronic activation of microglia can lead to significant pathological changes and neurobehavioral complications such as mental disorders. This review explores the roles and underlying mechanisms of neuroinflammation in the pathophysiology of mood disorders, including major depressive disorder and bipolar disorder, anxiety, and schizophrenia.

Neuroinflammation in depression and anxiety has been studied through evidence of activated glial cells, cytokine signaling, dysfunction of the blood-brain barrier, and disturbances in neurotransmitter systems responsible for the development of mood and anxiety disorders, particularly in specific brain regions involved in their regulation. The involvement of neuroinflammation in schizophrenia has long been assumed; however, only recent research suggests that neuroinflammation may represent an early pathology of schizophrenia that later leads to neurodegeneration. The main evidence for neuroinflammation in schizophrenia includes microglial activation, dysregulation of the expression of certain inflammatory genes, altered levels of metabolites in the kynurenine pathway, and infiltration of brain tissue by peripheral immune cells. Nevertheless, the exact role of neuroinflammation in the etiology of mental disorders is still not fully understood, but current knowledge provides a solid foundation for future research.

KEY WORDS: neuroinflammation, microglia, depression, bipolar disorder, anxiety, schizophrenia



Uvod

Upalne reakcije mozga i leđne moždine uobičajeno nazivamo neuroupala (neuroinflamacija) i, najčešće, potiče promišljanja na negativne konotacije takve upale. Dugi niz godina brojna istraživanja upravo su usmjerena prema razumijevanju neuroupale.

Rezultati istraživanja pokazuju da postoje specifične razlike u neuroupali ovisno o uzroku (bolest, ozljeda, infekcija ili stres). U brojnim znanstvenim radovima u centru istraživanja našla se mikroglia, urođena imunološka stanica središnjega živčanog sustava (SŽS), koje imaju ključnu ulogu

u posredovanju ovih neuroupalnih reakcija. Budući da je najčešća konotacija neuroupale negativna i maladaptivna, većina istraživanja usredotočena je na patološke aspekte neuroupale. Međutim, postoje i pozitivne neuroupalne reakcije. Naime, postoje primjeri gdje komunikacija između mozga i imunološkog sustava uključuje neuroupalne procese koji su korisni i adaptivni. Tako je važno razlikovati varijante neuroupale specifične za pozitivne i negativne aspekte toga upalnog procesa (1). Neuroupala posredovana je tzv. medijatorima up

stanice središnjega živčanog sustava (mikroglia i astrociti), endotelne stanice i periferne imunološke stanice. Odgovor na ovakvu upalu je imunološki, fiziološki, biokemijski i psihološki. Može dovesti do aktiviranja imunoloških stanica, edema, oštećenja tkiva i potencijalno stanične smrti. Ipak, postoje putovi neuropale koji su učinkoviti u poticanju oporavka i ponovnog rasta aksona (1, 2).

Tako je ponavljani stres, uzrokovan socijalnim neuspjehom, povezan s prolaznom upalnom reakcijom koja dovodi do aktivacije monocita i makrofaga te može pridonijeti razvoju anksioznosti i depresije. Starenje uzrokuje upalni odgovor niske razine i kronični upalni odgovor potaknut IL-1 i IL-6 te dovodi do smanjene neuronske plastičnosti i kognitivnih oštećenja. Viši stupanj kronične upale uvelike oštećuje živčani sustav i karakterističan je za neurodegenerativne bolesti (2). Umjesto da se pitamo je li neuropala prijatelj ili neprijatelj, znanost neuroimunologije trebala bi proučavati pojedinačne situacije i specifične kontekste u kojima se neuropala događa.

Važnost mikroglie u neuropali

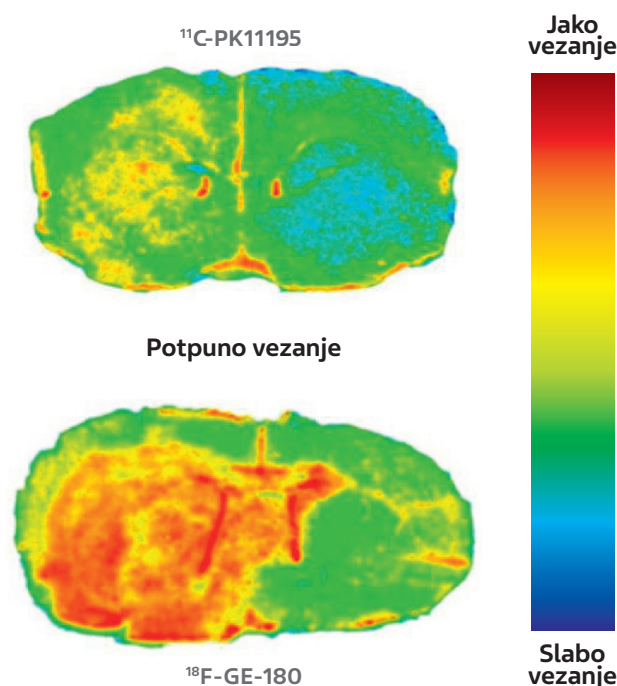
Mikroglia je središnja točka svake rasprave o neuropali. Ove stanice čine 10 % rezidentnih stanica SŽS-a te se nalaze i u bijeloj i u sivoj tvari mozga i leđne moždine. Radi se o urođenim imunološkim stanicama koje obavljaju primarni imunološki nadzor i aktivnosti slične makrofagima u SŽS-u, uključujući proizvodnju citokina i kemokina. Mikroglia se razvija rano u embriogenezi iz mijeloidnih prekursorskih stanica u žumanjčanoj vrećici embrija i migrira u područje SŽS-a oko 8,5. dana embrija (3). Zajedničkoga je podrijetla s ostalim dugovječnim tkivnim makrofagima u tijelu (4). U skladu s ovom idejom, mikroglia su dugovječne stanice koje imaju ograničenu obnovu iz mijeloidnih stanica koštane srži tijekom života (5, 3). Brzina kojom bi se mikroglia normalno obnavljala u odsutnosti farmakološkog ili genetskog iscrpljivanja još uvijek nije jasna, ali čini se da mikroglia ima relativno nisku ukupnu stopu obnavljanja (5, 3). Ova niska obnova učinila bi ih osjetljivima na potencijalno proupalne učinke ozljede, stresa ili starosti.

Mikroglia ima aktivnu ulogu u imunološkom nadzoru. U tijeku infekcije ili bolesti mikroglia se „aktivira“ i funkcionira kao upalni stanični medijator. Aktivirana mikroglia proizvodi upalne citokine i kemokine (6) te mijenja obrazac ekspresije receptora na površini stanice. Sve to omogućuje mikroglji migraciju prema mjestima ozljede ili infekcije (7) i potencijalno povećavaju njihovu fagocitnu učinkovitost (8). Općenito, aktivacija mikroglie i povećana ekspresija citokina namijenjene su zaštiti središnjega živčanog sustava. Ipak, pojačana, pretjerana ili kronična aktivacija mikroglie može dovesti do snažnih patoloških promjena i neurobihevioralnih komplikacija poput depresije i kognitivnih deficita (9). Aktivirana mikroglia izražava mitohondrijski translokacij-

ski protein 18kDa (TSPO) koji se rabi kao kvantitativni indikator neuropale (10). Kao takav može nam poslužiti u procjeni učinkovitosti liječenja bolesti kod kojih je dokazana i neuropalna etiologija.

Povećanu aktivnost mikroglie možemo dokazati koristeći se specifično dizajniranim ligandima za TSPO (C11-PK11195 i 18F-GE-180) koji služe za dokazivanje aktivirane mikroglie s PET (slika 1.) (11).

SLIKA 1. Vezanje PET liganda (C11-PK11195 i 18F-GE-180) u neuropali (11). Reprezentativne *in vitro* autoradiografske slike koronalnih strijatalnih presjeka štakora kojem je injiciran lipopolisaharid (LPS) pokazuju da TSPO ligandi druge generacije 18F-GE-180 pružaju bolje vezanje za aktiviranu gliju od PK11195 (11).



Neuropalne odgovore posreduje nekoliko ključnih proinflammatornih citokina (IL-1 β , IL-6 i TNF α), kemokini (CCL2, CCL5, CXCL1), sekundarni glasnici: dušikov oksid (NO) i prostaglandini, te reaktivne vrste kisika (ROS). Mnoge od ovih medijatora proizvode aktivirana mikroglia i astrociti (12). Neuropalni citokini ne predstavljaju uvijek patološku neuropalu, već pok

neuspjeh aktivira mikrogliju i povećava ekspresiju proupalnih citokina i kemokina u mozgu (16, 17).

Korisna neuroupala

Postoje i drugi stupnjevi neuroupale koji su korisni i adaptivni. Ključna komponenta ovog argumenta je da imunološki sustav i mozak međusobno komuniciraju dvosmjerno. Primjerice, učinke perifernoga imunološkog sustava osjeća SŽS. Periferna imunološka aktivacija prenosi se u mozak s pomoću nekoliko neuronskih i humoralnih putova (18, 19, 20, 21). Ova komunikacija rezultira mikroglijalnim širenjem citokina i kemokina unutar mozga (22, 23) te omogućuje funkcionalnu komunikaciju između imunološkog sustava i mozga. Kao pozitivne aspekte neuroupale prikazuju se fiziološke i bihevioralne komponente odgovora na bolest, uključujući vrućicu, hipofagiju, letargiju, bezvoljnost, smanjenu aktivnost i smanjenu socijalnu interakciju (24, 25).

Dakle, ovaj je odgovor koristan za organizam domaćina kada se pravilno kontrolira. Osim toga, bolesna su ponašanja evolucijski očuvana, što ukazuje na njihovu važnost za oporavak nakon infekcije. Nadalje, određene neuroupalne signalizacije korisne su u razvoju mozga, pamćenju i procesima učenja (26, 27, 28).

Neuroupala i mentalni poremećaji

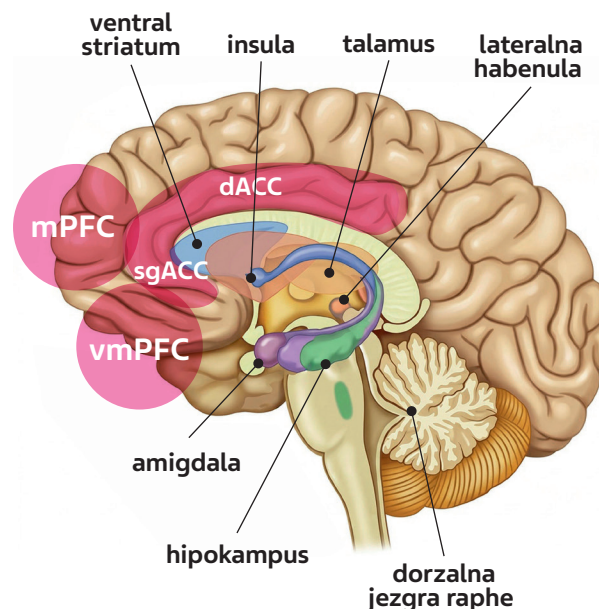
Brojne studije izvješćuju o povezanosti između neuroupalne aktivacije izazvane stresom i mentalnih poremećaja. Ističu da mentalni poremećaji izazvani stresom mogu uključivati narušenu neuroplastičnost mozga uzrokovanu aktivacijom mikroglija, regrutiranjem monocita i pojačanom neuroupalnom signalizacijom.

Povezanost neuroupale s poremećajima raspoloženja i anksioznosti

Neuroupala, odnosno kronična, blaga upala u SŽS-u, prepoznata je kao ključni čimbenik u patofiziologiji poremećaja raspoloženja, uključujući veliki depresivni poremećaj (engl. *Major Depressive Disorder*, MDD), bipolarni poremećaj i anksioznost. Neuroupala u MDD-u istraživana je dokazivanjem aktiviranih glija stanica, signalizacijom citokina, disfunkcijom krvno-moždane barijere i poremećajima u neurotransmiterskim sustavima. Pokazano je da upalni medijatori utječu na određena područja mozga koja su uključena u regulaciji raspoloženja, poput hipokampusa, amigdale i prefrontalnoga korteksa (slika 2.) (29). Lateralna habenula (LHb) i dorzalne jezgre raphe (DRN), koje igraju važnu ulogu u depresiji, pokazuju upalne promjene u studijama na životinjama (29).

Neuroupala kod ovih bolesti je trajna i povezana je s aktivacijom imunoloških stanica u mozgu – mikroglije i astrocita. Aktivirana mikroglija oslobađa proupalne citokine (npr. TNF- α , IL-1 α , IL-1 β i IL-6). Ovakva upala posredovana citoki-

SLIKA 2. Regije mozga s upalnom aktivacijom u ključnim krugovima anksioznosti i depresije. Promijenjena upala u medijalnemu prefrontalnom korteksu (mPFC), prednjemu cingularnom korteksu (ACC), amigdali, hipokampusu, insuli i drugim područjima mozga zabilježena je u *in vivo* studijama PET snimanja kod ljudi (29).



nima može modulirati neurotransmitterske sustave mijenjajući signalizaciju serotonina, dopamina i glutamata, te može utjecati na funkciju neuronskih krugova, posebno unutar prefrontalno-limbičnih mreža uključenih u regulaciju raspoloženja (30). Kronična upala može povećati propusnost KMB-a omogućujući perifernim upalnim tvarima ulazak u mozak i daljnju aktivaciju neuroupale. Neuroupala inhibira neurogenezu (stvaranje novih neurona) u hipokampusu, dijelu mozga važnom za regulaciju emocija i pamćenja, što se povezuje s depresijom (31). Kronični stres doprinosi patofiziologiji depresije potičući proupalno stanje u mozgu, što sugerira da ciljano djelovanje na upalu može biti korisno u liječenju mentalnih poremećaja povezanih sa stresom (31). Dobri primjeri su dokazani povišeni proupalni citokini (32), povećana aktivacija mikroglije (33) i poveć

Povezanost neuropale sa shizofrenijom

Posljednjih godina brojni dokazi upućuju da bi neuropala mogla biti rana patologija shizofrenije (SCH) koja kasnije dovodi do neurodegeneracije. Točna uloga neuropale u etiologiji SCH-a, kao i izvor neuropale, još uvijek nisu poznati. Uključenost neuropale u SCH-u dugo se pretpostavljala (37). Međutim, tek su se nedavno pojavili dokazi iz neuropatoloških i neuroslikovnih studija koji sugeriraju moguću ulogu neuropale u etiologiji SCH-a (38, 39). Iako je neuropala važna za zdravo funkcioniranje mozga, sugerirano je da kod neurodegenerativnih poremećaja kronična neuropala vjerojatno izaziva štetne učinke i može biti odgovorna za neke od simptoma koji traju dugi niz godina tijekom SCH-a (40). Slično tome, nedavne studije o shizofreniji istraživale su hipotezu da je neuropala rani pokazatelj patologije u etiologiji shizofrenije, što kasnije može dovesti do neurodegeneracije (39). Ako je neuropala doista rana patologija koja može dovesti do neurodegeneracije i ako se može pouzdano otkriti, tada se potencijalno može liječiti. Tako proučavanje neuropale u SCH-u čini važnim i aktualnim područjem istraživanja. Ključ za razumijevanje uključenosti neuropale u etiologiju SCH-a, kao i u drugim poremećajima mozga, mogućnost je praćenja neuropale s obzirom na to kada počinje i kako napreduje.

Glavni dokazi za neuropalu u SCH-u uključuju znakove aktivacije mikroglije, disregulacije ekspresije nekih upalnih gena, promijenjene razine metabolita kinureninskog puta (KP) i infiltracije moždanog tkiva perifernim imunološkim stanicama. Narušeni KMB i/ili krvno-likvorska barijera (KLB) doprinosi invaziji perifernih imunoloških stanica i upalnih medijatora u cerebrospinalnu tekućinu (engl. *Cerebrospinal fluid*, CSF) i moždani parenhim. Dobro dokumentirana disregulacija citokina, kemokina i drugih medijatora imunološkog sustava, zajedno s anomalijom broja imunoloških stanica na periferiji, upućuje na neuropalne procese u mozgu pa-

cijenata sa SCH-om koji mogu biti povezani s patogeneom SCH-a. Periferna upala i narušeni KMB i/ili KLB mogu doprinijeti infiltraciji imunoloških stanica u moždani parenhim i aktivaciji mikroglije. S obzirom na to da je SCH neurorazvojna bolest, aktivacija mikroglije tijekom razvoja može dovesti do disregulacije sinaptičkog obrezivanja, a u odrasloj dobi do oštećene neuroplastičnosti. Upala također može dovesti do disfunkcije čišćenja putem glije i patologije bijele moždane tvari. Promijenjeni metabolizam triptofana i promijenjeni KP u mozgu smatraju se molekularnim mehanizmom koji uzrokuje aberacije neurotransmitera u SCH-u. U konačnici, neuropala dovodi do funkcionalne diskonektivnosti mozga i manifestacije kliničkih simptoma SCH-a. Smatra se da su disregulacija HPA (hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne) osi i disregulacija osi crijeva-mozak neki od mogućih mehanizama koji povezuju perifernu i centralnu upalu (41).

Praćenje neuropale *in vivo* u mozgu je izazovno. Uglavnom se upalni znakovi u SCH-u identificiraju u krvi i CSF-u. Ipak, ovi markeri mogu biti ograničeni u svojoj osjetljivosti i specifičnosti (42). Novije mogućnosti su slikovni prikazi mozga, poglavito PET i MR PET, koji trenutno pružaju najizvravnije mogućnosti za identifikaciju aktivirane mikroglije rabeći posebno dizajnirane ligande (11, 43). Kako hipoteza neuropale u etiologiji shizofrenije postaje sve popularnija, a tehnologije se poboljšavaju, broj slikovnih studija sigurno će se u nadolazećim godinama dramatično povećati. Ovaj novi istraživački fokus može dovesti do moguće rane intervencije na početku ili čak u prodromalnoj fazi bolesti, kako bi se zaustavilo napredovanje promjena u mozgu koje dovode do neurodegeneracije mozga i kronične faze SCH-a. Neuropala može biti prvi znak koji, ako se riješi dovoljno rano u tijeku bolesti ili čak u prodromalnoj fazi, može zaustaviti napredovanje u kroničnost i možda dovesti do mogućeg oporavka. To zasigurno otvara polje novih terapijskih mogućnosti liječenja SCH-a s fokusom na protuupalna sredstva.

LITERATURA

1. DiSabato D, Quan N, Godbout JP: Neuroinflammation: The Devil is in the Details. *J Neurochem.* 2016;139 Suppl 2(Suppl 2):136-153.
2. Levin M: The Role of Neuroinflammation in Psychiatric Disorders. *Neurosci Psychiatry.* 2024; Volume 7, Issue 5
3. Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, i sur.: Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science.* 2010;330:841–845. doi: 10.1126/science.1194637.
4. Alliot F, Godin I, Pessac B: Microglia derive from progenitors, originating from the yolk sac, and which proliferate in the brain. *Brain Res Dev Brain Res.* 1999;117:145–152. doi: 10.1016/s0165-3806(99)00113-3.
5. Ajami B, Bennett JL, Krieger C, Tetzlaff W, Rossi FM: Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. *Nat Neurosci.* 2007;10:1538–1543. doi: 10.1038/nn2014.
6. Zhou H, Lapointe BM, Clark SR, Zbytniuk L, Kubes P: A requirement for microglial TLR4 in leukocyte recruitment into brain in response to lipopolysaccharide. *J Immunol.* 2006;177:8103–8110. doi: 10.4049/jimmunol.177.11.8103.
7. Russo MV, McGavern DB: Immune Surveillance of the CNS following Infection and Injury. *Trends Immunol.* 2015;36:637–650. doi: 10.1016/j.it.2015.08.002.
8. Davalos D, Grutzendler J, Yang G, Kim JV, Zuo Y, Jung S, i sur.: ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo. *Nat Neurosci.* 2005;8:752–758. doi: 10.1038/nn1472.
9. Norden DM, Godbout JP: Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013;39:19–34. doi: 10.1111/j.1365-2990.2012.01306.x.
10. Cosenza-Nashat M, Zhao ML, Suh HS, i sur: Expression of the translocator protein of 18kDa by microglia, macrophages and astrocytes based on immunohistochemical localization in abnormal human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2009;35:306–328.
11. Dickens AM, Vainio S, Marjamäki P, Johansson J, Lehtiniemi P, Rokka J, Rinne J, i sur: Detection of microglial activation in an acute model of neuroinflammation using PET and radiotracers ¹¹C-(R)-PK11195 and ¹⁸F-GE-180. *J Nucl Med: official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2014;55(3):466–472. doi: 10.2967/jnumed.113.125625.
12. Norden DM, Trojanowski PJ, Villanueva E, Navarro E, Godbout JP: Sequential activation of microglia and astrocyte cytokine expression precedes increased Iba-1 or GFAP immunoreactivity following systemic immune challenge. *Glia.* 2016;94:300–316. doi: 10.1002/glia.22930.
13. Hawkins BT, Davis TP: The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev.* 2005;57:173–185. doi: 10.1124/pr.57.2.4.
14. Michael BD, Griffiths MJ, Granerod J, i sur: The interleukin-1 balance is associated with clinical severity, blood-brain barrier permeability, neuroimaging changes and outcome in encephalitis. *J Infect Dis.* 2015 doi: 10.1093/infdis/jiv771.
15. Monahan AJ, Warren M, Carvey PM: Neuroinflammation and peripheral immune infiltration in Parkinson's disease: an autoimmune hypothesis. *Cell Transplant.* 2008;17:363–372
16. Wohleb ES, Fenn AM, Pacentä AM, Powell ND, Sheridan JF, Godbout JP: Peripheral innate immune challenge exaggerated microglia activation, increased the number of inflammatory CNS macrophages, and prolonged social withdrawal in socially defeated mice. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37:1491–1505.
17. Wohleb ES, Hanke ML, Corona AW, Powell ND, Stiner LM, Bailey MT, i sur: β -Adrenergic receptor antagonism prevents anxiety-like behavior and microglial reactivity induced by repeated social defeat. *J Neurosci.* 2011b;31:6277–6288. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0450-11.2011.
18. Hansen MK, O'Connor KA, Goehler LE, Watkins LR, Maier SF: The contribution of the vagus nerve in interleukin-1 β -induced fever is dependent on dose. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280:R929–934. doi: 10.1152/ajpregu.2001.280.4.R929.
19. Laflamme N, Lacroix S, Rivest S: An essential role of interleukin-1 β in mediating NF- κ B activity and COX-2 transcription in cells of the blood-brain barrier in response to a systemic and localized inflammation but not during endotoxemia. *J Neurosci: the official journal of the Society for Neuroscience.* 1999;19:10923–10930. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-24-10923.1999.
20. Lacroix S, Feinstein D, Rivest S: The bacterial endotoxin lipopolysaccharide has the ability to target the brain in upregulating its membrane CD14 receptor within specific cellular populations. *Brain Pathol.* 1998;8:625–640. doi: 10.1111/j.1750-3639.1998.tb00189.x.
21. Ching S, Zhang H, Belevych N, He L, Lai W, Pu XA, i sur: Endothelial-specific knockdown of interleukin-1 (IL-1) type 1 receptor differentially alters CNS responses to IL-1 depending on its route of administration. *J Neurosci: the official journal of the Society for Neuroscience.* 2007;27:10476–10486. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3357-07.2007.
22. Henry CJ, Huang Y, Wynne AM, Godbout JP: Peripheral lipopolysaccharide (LPS) challenge promotes microglial hyperactivity in aged mice that is associated with exaggerated induction of both pro-inflammatory IL-1 β and anti-inflammatory IL-10 cytokines.

- neuron.2009.11.032
25. Norden DM, Fenn AM, Dugan A, Godbout JP.: TGFbeta produced by IL-10 redirected astrocytes attenuates microglial activation. *Glia*. 2014;62:881–895. doi: 10.1002/glia.22647.
 26. Ziv Y, Ron N, Butovsky O, Landa G, Sudai E, Greenberg N, i sur: Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat Neurosci*. 2006;9:268–275. doi: 10.1038/nn1629.
 27. Kipnis J, Gadani S, Derecki NC: Pro-cognitive properties of T cells. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:663–669. doi: 10.1038/nri3280.
 28. del Rey A, Balschun D, Wetzel W, Randolph A, Besedovsky HO: A cytokine network involving brain-borne IL-1beta, IL-1ra, IL-18, IL-6, and TNFalpha operates during long-term potentiation and learning. *Brain Behav Immun*. 2013;33:15–23. doi: 10.1016/j.bbi.2013.05.011.
 29. Guo B, Zhang M, Hao W, Wang Y, Zhang T, Liu C: Neuroinflammation mechanisms of neuromodulation therapies for anxiety and depression. *Transl Psychiatry*. 2023;13:5. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02297-y>
 30. Saggi S, Pless A, Dew E, Ware D, Jiao K, Wang: Monoamine signaling and neuroinflammation: mechanistic connections and implications for neuropsychiatric disorders, *Front. Immunol*. 2025;16. 10.3389/fimmu.2025.1543730
 31. Sălcudean A, Bodo CR, Popovici RA, Cozma MM, Păcurar M, Crăciun RE i sur: Neuroinflammation-A Crucial Factor in the Pathophysiology of Depression-A Comprehensive Review. *Biomolecules*. 2025 Mar 30;15(4):502. doi: 10.3390/biom15040502.
 32. Janelidze S, Mattei D, Westrin A, Traskman-Bendz L, Brundin L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain Behav Immun*. 2011;25:335–339. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.010.
 33. Schnieder TP, Trencvaska I, Rosoklija G, Stankov A, Mann JJ, Smiley J, i sur: Microglia of prefrontal white matter in suicide. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73:880–890. doi: 10.1097/NEN.0000000000000107.
 34. Torres-Platas SG, Cruceanu C, Chen GG, Turecki G, Mechawar N: Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Brain Behav Immun*. 2014;42:50–59. doi: 10.1016/j.bbi.2014.05.007.
 35. De Cillis F, Begni V, D'Aprile I, Petrillo G, Riva MA, Cattaneo A: Immune dysregulation and neuroinflammation in bipolar disorder: Pathophysiological insights and therapeutic perspectives. *Brain Behav Immun Health*. 2026 (52); 101155
 36. Pinzi M, Fagiolini A, Koukouna D, Gualtieri G, Rescilli MB, Pierini C i sur: Inflammatory and immune biomarkers in mood disorders: from mechanistic pathways to clinical translation, *Cells*. 2025;(14), p.1558, 10.3390/cells14191558
 37. DeLisi LE, King AC, Targum S: Serum immunoglobulin concentrations in patients admitted to an acute psychiatric in-patient service. *Br J Psychiatry: the journal of mental science*. 1984;145:661–665. doi: 10.1192/bjp.145.6.661.
 38. Chew LJ, Fusar-Poli P, Schmitz T: Oligodendroglial alterations and the role of microglia in white matter injury: relevance to schizophrenia. *Dev Neurosci*. 2013;35(2–3):102–129. doi: 10.1159/000346157.
 39. Najjar S, Pearlman DM: Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res*. 2015;161(1):102–112. doi: 10.1016/j.schres.2014.04.041.
 40. Streit WJ, Mrak RE, Griffin WS: Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective. *J Neuroinflammation*. 2004;1(1):14. doi: 10.1186/1742-2094-1-14.
 41. Evgeny Ermakov, Irina Mednova, Anastasiia Boiko, Svetlana Ivanova: Neuroinflammation in Schizophrenia: An Overview of Evidence and Implications for Pathophysiology, *J. Integr. Neurosci*. 2025β 24(7): 27636; <https://doi.org/10.31083/JIN27636>
 42. Feigenson KA, Kusnecov AW, Silverstein SM: Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;38:72–93. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.11.006.
 43. Pulli B, Chen JW: Imaging Neuroinflammation - from Bench to Bedside. *J Clin Cell Immunol*. 2014; (5)., doi: 10.4172/2155-9899.1000226.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Gordana Rubeša, dr. med.
 Klinika za psihijatriju, KBC Rijeka
 Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
 e-mail: gordana.rubesa@medri.uniri.hr