10.32394/pe/242867

Mateusz Gumienny, Nikodem Świderski

TOXOPLASMA GONDII AS A POTENTIAL MODIFIER OF SCHIZOPHRENIA RISK: EPIDEMIOLOGICAL EVIDENCE, MECHANISMS AND CANDIDATE BIOMARKERS

TOXOPLASMA GONDII JAKO POTENCJALNY MODYFIKATOR RYZYKA SCHIZOFRENII: DOWODY EPIDEMIOLOGICZNE, MECHANIZMY I KANDYDACI NA BIOMARKERY

Faculty of Medicine, Medical University of Silesia, Poland
Wydział Lekarski, Śląski Uniwersytet Medyczny

ABSTRACT

Schizophrenia is a multifactorial psychiatric disorder in which environmental exposures, including infections, interact with genetic vulnerability. Among neurotropic pathogens, the intracellular protozoan parasite *Toxoplasma gondii* has attracted particular attention because of its ability to establish chronic cysts in the brain and to manipulate host behavior in animals. Epidemiological studies consistently report higher seroprevalence of *T. gondii* among patients with schizophrenia compared with controls, especially in early stages of psychosis. Experimental, animal, and bioinformatic studies have proposed several mechanisms through which *Toxoplasma gondii* exposure or chronic infection could plausibly be related to neurobiological processes relevant to schizophrenia. This narrative review synthesizes current evidence on the molecular pathways linking *T. gondii* infection to schizophrenia, with a particular focus on mechanisms amenable to therapeutic modulation and on candidate biomarkers proposed to stratify infected individuals, none of which has yet been validated as a predictor of schizophrenia risk. PubMed and related databases were searched for clinical, experimental, and in silico studies examining *T. gondii*, schizophrenia, molecular or immunological mechanisms, and biomarkers up to February 2026. The literature most consistently supports an epidemiological association between *T. gondii* seropositivity and schizophrenia. Proposed mechanistic links – including kynurenine-pathway alterations, glial activation, molecular mimicry, neurotransmitter dysregulation, and T-cell changes – are supported to varying degrees by animal, in vitro, biomarker, and computational studies, but remain insufficiently validated as causal pathways in humans. Exploratory candidate biomarkers, none yet validated in humans as predictors, include refined serological measures (e.g. antibodies to the cyst matrix antigen MAG1, studied mainly in mice, and serotype-specific responses), autoantibodies to NMDAR, kynurenine pathway metabolites, neurobiological and immune serum markers (KLK6, UCHL1, neurogranin, IL-10, IL-8, MIP-1β), markers of neuronal injury and innate immune activation (neuron-specific enolase, IL-18), and hair glucocorticoid levels.

Keywords: *Toxoplasma gondii, schizophrenia, NMDA receptors, neuroinflammation, biomarkers*

INTRODUCTION

Schizophrenia is a severe psychiatric disorder characterized by positive symptoms (hallucinations, delusions), negative symptoms (affective flattening, avolition), and cognitive deficits that collectively result in substantial functional impairment. The lifetime prevalence is approximately 0.7-1%, with onset typically in late adolescence or early adulthood. Despite strong heritability, genome-wide association studies indicate that non-genetic factors, including infections and immune dysregulation, are critical contributors to disease onset and trajectory (1). *Toxoplasma gondii* is a ubiquitous apicomplexan parasite that infects roughly one-third of the global population. Following oral ingestion of oocysts or tissue cysts, rapidly replicating tachyzoites disseminate systemically and are subsequently controlled by host immunity, differentiating into slow-growing bradyzoites within tissue cysts, particularly in the brain and muscle. In immunocompetent hosts, this chronic, latent infection is usually asymptomatic, but accumulating evidence implicates latent toxoplasmosis in subtle behavioral alterations and in the pathophysiology of several neuropsychiatric conditions, including schizophrenia (1).

Numerous seroepidemiological studies and meta-analyses have reported increased prevalence and/or higher titers of anti-*T. gondii* antibodies among patients with schizophrenia and major depression, with some indication that exposure early in life or during gestation is particularly relevant. Prospective birth cohort studies have found that elevated maternal *T. gondii* IgG during pregnancy increases the risk of schizophrenia and related psychoses in offspring, suggesting that prenatal exposure may perturb neurodevelopmental trajectories. However, the association is heterogeneous, and not all seropositive individuals develop psychiatric illness, indicating the need to understand mechanisms and modifiers of risk (1,2).

Mechanistically, experimental and translational studies have generated hypotheses that chronic *T. gondii* infection may be associated with neuroimmune activation and alterations in glutamatergic, dopaminergic, and GABAergic signaling. Molecular mimicry has also been proposed as a possible route to autoimmune reactivity. However, these pathways have not been established as causal mechanisms linking *T. gondii* infection to schizophrenia in humans. In parallel, there is growing interest in identifying candidate biomarkers that might, if prospectively validated, help identify infected individuals at greater risk of developing schizophrenia or delineate biologically distinct subtypes of the disorder. If validated, such biomarkers could facilitate early intervention and inform mechanism-based treatment (3,4).

It should be emphasized at the outset that the available evidence supports a robust epidemiological association between *T. gondii* exposure and schizophrenia, but does not

establish infection as a confirmed cause of the disorder; the mechanistic and biomarker evidence reviewed below should be read with this distinction in mind.

The aims of this review are therefore threefold: (I) to summarize the current evidence for molecular mechanisms linking *T. gondii* infection to schizophrenia, with a focus on pathways that are mechanistically specific and potentially druggable; (II) to synthesize data on candidate and stratification biomarkers in *T. gondii*-infected individuals; and (III) to highlight gaps in knowledge and future research directions needed to translate these insights into clinical practice.

METHODS

A narrative review methodology was adopted to integrate epidemiological, clinical, experimental, biomarker, and computational evidence across heterogeneous study designs. This approach was intended to map proposed links rather than to estimate pooled causal effects or establish clinical validity. No formal systematic-review protocol, risk-of-bias assessment, certainty-of-evidence grading, or meta-analysis was performed; therefore, the conclusions should be interpreted as a critical narrative synthesis rather than as definitive evidence. PubMed, Web of Science, and Scopus were searched up to February 2026 using combinations of the following key terms: "*Toxoplasma gondii*", "toxoplasmosis", "schizophrenia", "psychosis", "NMDA", "N-methyl-D-aspartate", "kynurenine", "kynurenic acid", "autoantibodies", "biomarkers", "MAG1", "inflammation", "microglia", and "dopamine". Reference lists of key review articles and highly cited primary studies were screened for additional relevant publications. Inclusion criteria were: (i) human clinical or epidemiological studies investigating associations between *T. gondii* infection and schizophrenia or psychotic disorders; (ii) experimental animal or in vitro studies examining molecular, immunological, or neurobiological consequences of *T. gondii* infection relevant to schizophrenia; and (iii) in silico analyses focused on molecular mimicry or epitope overlap between *T. gondii* and schizophrenia-related autoantigens. Studies were required to provide data on at least one of the following domains: neurotransmitter systems, neuroinflammation, autoimmunity, neurodegeneration, stress axis function, or biomarker measurements.

For each study, information was extracted on design, sample size, definition and assessment of *T. gondii* infection (e.g. IgG/IgM ELISA, serotype-specific assays, PCR), schizophrenia or psychosis diagnosis, main molecular or biomarker outcomes, and effect sizes where reported. Mechanistic studies were grouped by predominant pathway: (1) kynurenine-NMDA axis, (2) molecular mimicry and autoantibodies, (3) dopaminergic and GABAergic

modulation, (4) innate and adaptive immune responses including inflammasome activation, and (5) neuroendocrine and stress-related pathways. Biomarker studies were organized according to marker class: serological, autoantibodies, metabolites, neuronal/immune serum markers, and neuroendocrine markers. Given the heterogeneity of techniques and outcomes, no formal meta-analysis was attempted. Instead, a qualitative synthesis was undertaken, with emphasis on convergent evidence across independent studies, biological plausibility, and potential clinical utility.

Because the included literature spans diverse populations, serological assays, diagnostic definitions, study designs, and outcome measures, direct comparison across studies is limited. Particular sources of heterogeneity include variation in *T. gondii* serological methods and cut-offs, timing of sampling, illness stage, antipsychotic exposure, socioeconomic factors, environmental exposure, urbanicity, obesity, substance use, comorbidities, and publication bias. These issues were considered in the narrative interpretation but were not formally quantified.

RESULTS

Epidemiological evidence and meta-analyses. Over the last two decades, multiple meta-analyses have confirmed that individuals with schizophrenia show higher seroprevalence of anti-*Toxoplasma gondii* IgG antibodies than non-psychiatric controls, typically with pooled odds ratios in the range of 1.5-3.0 (5-7). Anti-*T. gondii* IgM antibodies have also been reported more often in patients experiencing acute psychosis than in healthy controls (8).

However, because IgM antibodies can persist for months to years after initial infection and may yield false-positive results, a single IgM measurement cannot be interpreted as definitive evidence of recent infection or reactivation. Instead, elevated IgM in this context may reflect heterogeneous immune responses to chronic infection, including possible intermittent antigen release from CNS cysts or subclinical reactivation, but this remains speculative. In a classic meta-analysis of serological studies, Torrey and colleagues reported that patients with schizophrenia were approximately 2.7 times more likely to be seropositive for *T. gondii* IgG than controls, with similar effect sizes across different geographic regions despite considerable methodological heterogeneity (6). Consistent with this pattern, Yolken et al. found that *T. gondii* seropositivity was significantly enriched only among individuals with recent-onset psychosis, but not in patients with established schizophrenia (9). Subsequent systematic reviews, including a 2022 synthesis focused on toxoplasmosis and schizophrenia, have confirmed a robust positive association while emphasizing variability in study quality, potential publication bias, and the need for well-designed prospective cohorts and randomized clinical trials of anti-Toxoplasma

interventions (7,10). A more recent cohort analysis from the UK Biobank database (n = 8814) showed that seropositivity for anti-*T. gondii* SAG1 antibodies at baseline was associated with a significantly higher risk of developing schizophrenia over a mean 12-year follow-up period (HR 5.89; 95% CI 1.69-20.53). This was further supported by a case-control study (OR 3.33) (11). Meta-analysis by Oncu-Oner and Can, including 15 serological studies, similarly reported a positive association between *T. gondii* IgG seropositivity and schizophrenia, with pooled odds ratios above 2.0 (12).

Transdiagnostic meta-analyses extending beyond schizophrenia indicate that *T. gondii* seropositivity is also associated, albeit less consistently, with bipolar disorder, substance use disorders, and other psychiatric conditions, supporting the broader concept of infection-related neuropsychiatric vulnerability. Large cross-sectional data in over 6,000 individuals show that latent toxoplasmosis is associated with increased rates of several mental disorders, with one of the strongest links observed for schizophrenia (13). Among psychiatric outcomes examined in the available literature, the association between *T. gondii* seropositivity and schizophrenia has been reported relatively consistently. Nevertheless, its magnitude and reproducibility vary across populations and study designs, and residual confounding cannot be excluded. (2,5,7,14).

Clinical characteristics in *T. gondii*-positive schizophrenia. Beyond prevalence, several studies have investigated whether *T. gondii* infection modifies the clinical phenotype of schizophrenia. A systematic review and meta-analysis of 13 studies found no overall association between seropositivity and the severity of total, positive, or negative symptoms when all patients were considered together, but did observe more severe positive symptoms in *T. gondii*-seropositive individuals with shorter illness duration (standardized mean difference ≈ 0.3) (15). The same analysis reported a modestly higher age at onset in seropositive patients, although this finding appeared sensitive to study quality and publication bias (15). In acutely hospitalized patients, *T. gondii* IgG seropositivity was linked to older age, lower education, higher obesity rates and more severe positive symptoms in those with elevated IgM titers (16). In a Bulgarian cohort of paranoid schizophrenia, *T. gondii* IgG seropositivity was associated with more pronounced impairments in verbal and visual memory and executive functions compared with seronegative patients (17), and chronic schizophrenia, an elevated *T. gondii* IgM reactivity index predicted subsequent worsening of psychopathology (18). A randomized digital cognitive training study reported that *T. gondii*-seropositive patients showed worse baseline verbal memory and social cognition, although they benefited similarly from training as seronegative individuals (19).

Prospective and cross-sectional cohorts indicate that *T. gondii*-seropositive patients may exhibit higher anti-Toxoplasma antibody titers in first-episode psychosis compared with chronic schizophrenia, a finding that has been interpreted as possibly reflecting more recent infection or reactivation around the time of illness onset, although serology alone cannot distinguish these possibilities (20,21). Other case-control studies, including a 2022 investigation from a high-prevalence setting, did not find sufficient evidence for a significant association between latent toxoplasmosis and schizophrenia but also highlighted the contribution of additional environmental risk factors such as substance use, socio-economic status, and urbanicity (22). Collectively, these observational findings suggest that *T. gondii* serostatus may be associated with selected symptom, cognitive, or demographic features in some patient samples. The evidence is heterogeneous and insufficient to conclude that infection modifies symptom dimensions or illness trajectory; larger longitudinal studies with careful control of confounding are needed (15,20,21).

In contrast to earlier reports, a large study in patients with severe mental illness found that *T. gondii* seropositivity was associated with lower overall psychotic symptom scores (particularly in individuals with illness duration ≥10 years), while being linked to higher hair cortisol levels (23).

Kynurenine pathway activation and NMDA receptor hypofunction. One proposed mechanistic hypothesis is that chronic *T. gondii* infection may alter glial kynurenine-pathway metabolism, potentially increasing kynurenic acid (KYNA) and influencing NMDAR signaling. This model is supported principally by experimental findings and by separate observations that KYNA is altered in schizophrenia; it has not been demonstrated as a causal pathway in humans with *T. gondii* exposure. *T. gondii* persists in neurons as bradyzoite cysts, which are surrounded by activated astrocytes and microglia. These glial cells are strongly induced by interferon-γ and other proinflammatory mediators to upregulate indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO), thereby shunting tryptophan into the kynurenine pathway (3,4). In a seminal rodent study, experimental cerebral toxoplasmosis led to a more than sevenfold increase in brain KYNA levels compared with controls, in parallel with pronounced astrogliosis. Elevated KYNA levels have also been consistently reported in the cerebrospinal fluid and post-mortem brain tissue of patients with schizophrenia, independent of antipsychotic medication. KYNA is a potent antagonist of NMDAR (glycine site) and α7 nicotinic acetylcholine receptors, and modest increases above physiological concentrations are sufficient to impair cortical and hippocampal plasticity and to worsen cognitive performance in rodents (1,24). In addition to increased KYNA, chronic *T.*

gondii infection appears to alter glutamate homeostasis by downregulating the astrocytic glutamate transporter GLT-1, promoting extracellular glutamate accumulation and excitotoxic stress. Together, these alterations shift glutamatergic signaling toward a paradoxical combination of synaptic NMDAR hypofunction and extrasynaptic glutamate-mediated neurotoxicity – changes consistent with evidence from schizophrenia models (1). A 2025 review highlights the critical role of *T. gondii*-induced astrocytic dysfunction in increasing kynurenic acid production, impairing NMDAR signaling, and compromising blood-brain barrier integrity as a potential mechanism linking infection to schizophrenia (25).

Chronic toxoplasmosis also produces behavioral and molecular phenotypes resembling pharmacological NMDAR antagonism. In a recent mouse model, Masoumi and colleagues showed that chronic *T. gondii* infection produced schizophrenia-like behaviors and decreased expression of NMDAR subunits NR1 and NR2A in the hippocampus and prefrontal cortex, comparable to subanesthetic ketamine exposure. In this mouse model, sulfadiazine-trimethoprim partially normalized selected molecular measures and reduced oxidative-stress markers, while behavioral effects were incomplete. These preclinical findings do not establish irreversible network changes or therapeutic efficacy in people with schizophrenia. (26).

Taken together, these data indicate that *T. gondii* infection raises brain KYNA and produces NMDAR-hypofunction phenotypes in rodents, and KYNA is independently elevated in the CSF/brain of patients with schizophrenia. Direct human evidence linking *T. gondii* infection to elevated CNS KYNA and, in turn, to NMDAR hypofunction has not yet been demonstrated; the full causal chain (*T. gondii* → CNS KYNA elevation → NMDAR hypofunction → schizophrenia) remains a hypothesis extrapolated from parallel but largely independent animal and human data streams.

Molecular mimicry and autoantibodies. Beyond metabolic modulation, *T. gondii* antigens may directly initiate autoimmune responses against neuronal proteins implicated in schizophrenia via molecular mimicry. Lucchese performed a comprehensive in silico analysis of peptide overlap between the *T. gondii* proteome and all known NMDAR subunits and demonstrated extensive sharing of hexapeptides, many of which reside in experimentally validated immunoreactive epitopes. The highest density of shared motifs was found within the GluN2D subunit, which is strongly expressed in interneuron populations crucial for gamma oscillations and cognitive integration. This degree of peptide overlap provides a plausible substrate for cross-reactive B- and T-cell responses, whereby immune activation against *T. gondii* might generate antibodies and T cells targeting NMDAR and other synaptic proteins. Indeed, autoantibodies against NMDAR have been detected at higher frequency in some

cohorts of patients with first-episode psychosis or schizophrenia compared with controls, and experimental passive transfer of such antibodies in animals causes receptor internalization and behavioral changes (3).

Extending this concept, more recent immunoinformatic work has identified B-cell epitope mimicry between *T. gondii* proteins and several autoantigens previously linked to schizophrenia, including gamma-enolase (ENO2), thyroid peroxidase (TPO), glutamic acid decarboxylase 65 (GAD65), serine/threonine-protein kinase VRK2, and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD). Enolase showed particularly high sequence identity (up to 65%) between parasite and human proteins. A related study focusing on neurodevelopmental cell-surface proteins reported significant epitope overlap between *T. gondii* and host proteins such as HSP90 and Notch receptors, which play pivotal roles in brain development and synaptic maturation. These findings raise the possibility that *T. gondii* infection, especially during gestation or early life, could induce maternal or early host autoantibodies that interfere with neurodevelopment (27,28).

Although these observations are largely in silico, they align with clinical evidence that a subset of psychotic disorders is autoimmune in nature and with rodent data in which maternal immunization with *T. gondii* lysates resulted in offspring with long-lasting behavioral and social deficits. Further serological and functional studies are needed to determine the prevalence and pathogenicity of such cross-reactive antibodies in *T. gondii*–exposed patients with schizophrenia (28).

Dopaminergic and GABAergic modulation. *T. gondii* can also influence monoaminergic signaling. The parasite genome encodes at least two aromatic amino acid hydroxylases (AAH1 and AAH2) capable of converting tyrosine to L-DOPA, the precursor of dopamine. Some studies in chronically infected rodents report increased dopamine levels in infected brain regions and behavioral changes compatible with dopaminergic dysregulation, including altered risk-taking and novelty seeking. Nevertheless, knockout of AAH2 does not normalize all behavioral phenotypes or dopaminergic alterations, indicating that direct parasite-derived L-DOPA synthesis is not the sole determinant of neurotransmitter changes (24). GABAergic signaling is also affected. Chronic infection alters the expression and distribution of glutamic acid decarboxylase (GAD), particularly GAD67, in cortical and hippocampal interneurons, impairing the conversion of glutamate to GABA and thus perturbing the excitation–inhibition balance. This is consistent with post-mortem findings in schizophrenia showing reduced GAD67 expression and interneuron dysfunction, especially in parvalbumin-positive cells (1).

Neuroinflammation, inflammasome activation, and T-Cell exhaustion. Chronic *T. gondii* infection is controlled but not eradicated by the immune system, leading to persistent low-grade inflammation in the central nervous system (CNS). Histopathological studies in rodent models show that cyst-containing neurons are surrounded by activated microglia and astrocytes, complement component C1q deposition, reduced synaptic markers (PSD95, synaptophysin), and dendritic spine loss. Imaging in humans suggests gray matter volume reductions and microstructural changes in brain regions commonly affected in schizophrenia among *T. gondii*-seropositive individuals, though data are still limited (1). Recent clinical work in a large cohort of patients with severe mental illness (schizophrenia and bipolar spectrum) demonstrated that *T. gondii* seropositivity is associated with elevated circulating neuron-specific enolase (NSE), a marker of neuronal injury, and increased interleukin-18 (IL-18), a key cytokine produced downstream of inflammasome activation. These data indicate that latent toxoplasmosis may promote innate immune activation and ongoing neuronal damage, particularly in individuals with severe mental illness (29). Adaptive immunity is also altered. Experimental studies show that during chronic infection, *T. gondii*-specific CD8+ T cells gradually acquire an exhausted phenotype characterized by high PD-1 expression and reduced effector function, which compromises parasite control and facilitates cyst persistence. Blockade of PD-1 in chronically infected mice restored CD8+ function and reduced brain cyst burden by approximately 77%, accompanied by increased infiltration of CD8+ T cells and myeloid cells into the brain. While these experiments were not performed in schizophrenia models, they highlight a potential immunotherapeutic avenue and reinforce the idea that chronic toxoplasmosis is a dynamic process, not a completely silent state (1). Recent work highlights brain endothelial cells as active players in *T. gondii* neuropathogenesis, showing that parasite passage across the blood-brain barrier is accompanied by endothelial inflammatory activation that may exacerbate psychiatric vulnerability (30).

Neuroendocrine and stress-related pathways. Given that *T. gondii* alters fear and risk-taking behaviors in rodents, several groups have investigated whether infection modulates the human stress response. In a sizeable case-control study, individuals with schizophrenia who were *T. gondii*-seropositive displayed significantly higher hair glucocorticoid concentrations than seronegative patients, whereas no such difference was observed among healthy controls. Salivary glucocorticoids did not differ by infection status, suggesting a chronic rather than acute stress effect. This cross-sectional pattern is compatible with a model in which chronic latent toxoplasmosis is associated with greater long-term HPA axis activation specifically in schizophrenia; causality and any contribution to allostatic load or disease progression remain

unproven (31). In parallel, *T. gondii* status has been shown to modulate relationships between kynurenine pathway metabolites and neurophysiological measures. A study examining startle response latency – a proxy for neural processing speed—found that among patients with schizophrenia, *T. gondii* seropositivity was associated with slower onset and peak startle latencies and altered associations between kynurenine metabolites (e.g. higher tryptophan and 3-hydroxyanthranilic acid: anthranilic acid ratio) and latency measures. These data suggest that toxoplasmosis may interact with kynurenine metabolism to affect neural information processing, a core cognitive domain impaired in schizophrenia (32,33).

Beyond static metabolite levels, *T. gondii* infection appears to modulate the functional impact of kynurenine pathway metabolites on neural information processing. In a combined schizophrenia-control sample, *T. gondii*-seropositive individuals showed prolonged onset and peak acoustic startle latencies compared with seronegative participants, with the strongest effects observed in patients with schizophrenia. Moreover, relationships between plasma kynurenine metabolites – including tryptophan, kynurenine, kynurenic acid, and the 3-hydroxyanthranilic acid : anthranilic acid ratio – and startle latency differed according to infection status, suggesting that chronic toxoplasmosis alters how kynurenine pathway activity translates into neurophysiological performance. These findings provide in vivo support for a model in which infection-driven shifts in kynurenine metabolism contribute to slowed neural processing and cognitive impairment in *T. gondii*-positive patients with schizophrenia (32,34).

The mechanisms linking *Toxoplasma gondii* infection with schizophrenia are likely multifactorial and involve interactions between immune activation, metabolic alterations, neurotransmitter dysregulation, and autoimmunity. Chronic infection may induce persistent neuroinflammation and interferon-γ–mediated activation of the kynurenine pathway, leading to increased production of kynurenic acid and subsequent modulation of glutamatergic neurotransmission. In parallel, molecular mimicry between parasite antigens and neuronal proteins may promote the development of autoantibodies targeting synaptic receptors. Figure 1 summarizes the proposed pathophysiological pathways connecting *T. gondii* infection with neuronal dysfunction and schizophrenia-related cognitive and synaptic alterations.

Candidate biomarkers of schizophrenia risk in *T. gondii* infection. Standard IgG/IgM serology provides evidence of exposure but is an imperfect proxy for brain infection intensity or activity. Several studies report higher *T. gondii* seroprevalence and/or antibody titers in schizophrenia and major depression, particularly among younger patients and those with first-episode psychosis, though effect sizes vary and some cohorts show null findings. Increased titers in first-episode patients relative to chronically ill patients have been interpreted as

reflecting more recent infection or reactivation (21). Molecular methods can complement serology. In a cohort of patients with schizophrenia, nested PCR targeting *T. gondii* B1 and SAG1 genes detected parasitic DNA in whole blood in 68.47% and 47.82% of samples, respectively, among those seropositive by ELISA, underscoring the value of combined serological and molecular diagnostics. The B1 gene showed higher sensitivity than SAG1. However, blood PCR still does not directly quantify brain cyst burden (35).

A candidate antigen-specific serological marker is the cyst matrix protein MAG1. In murine models, anti-MAG1 antibody titers strongly correlate with the number of brain cysts ($r \approx 0.82$), suggesting that, in experimental settings, MAG1 seroreactivity may serve as a surrogate marker of cyst load; this correlation has not been validated in humans. In human studies, only a subset of *T. gondii*-seropositive individuals display anti-MAG1 antibodies, whether this reflects cyst burden or parasite activity in humans has not been established. Longitudinal studies relating MAG1 status to schizophrenia incidence or course are still lacking but represent a clear research priority. Serotyping based on strain-specific peptides has also revealed that infection with more virulent *T. gondii* strains (e.g. type I or atypical lineages) is associated with higher risk of severe neuropsychiatric outcomes in offspring when maternal infection occurs during pregnancy. Whether incorporating strain information could refine risk estimates beyond binary serostatus remains to be tested (1).

Given the evidence of peptide overlap between *T. gondii* and NMDAR and other neuronal antigens, autoantibody profiling is a key component of biomarker research. Several studies have found increased prevalence of NMDAR autoantibodies in serum or CSF in subsets of patients with first-episode psychosis or chronic schizophrenia, some of whom are also *T. gondii*-seropositive (36). However, the clinical significance of these antibodies in psychiatric patients without evidence of CNS inflammation remains uncertain, and findings are inconsistent, often limited by small sample sizes and methodological heterogeneity (4,36).

The immunoinformatic demonstration of epitope mimicry between *T. gondii* proteins and ENO2, GAD65, TPO, VRK2, DPYD, and neurodevelopmental cell-surface proteins such as HSP90 and Notch receptors suggests a broader panel of candidate autoantibody biomarkers. Autoantibodies targeting these proteins could, in principle, be used to define an "infection-driven autoimmune" subtype of schizophrenia, particularly if combined with *T. gondii* serostatus, genetic risk variants in immune-related genes, and functional readouts (e.g. in vitro receptor internalization assays). To date, however, systematic profiling of these antibody specificities in *T. gondii*-infected schizophrenia cohorts has not been performed (27,28).

A recent case–control study specifically investigated neurobiological and immune serum markers in schizophrenia as a function of *T. gondii* status. The authors measured concentrations of multiple biomarkers, including kallikrein-6 (KLK6), ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCHL1), amyloid-β1-42, neurogranin, anti-inflammatory cytokine IL-10, and chemokines IL-8 and MIP-1β in four groups: schizophrenia with/without *T. gondii* infection and healthy controls with/without infection. While overall odds of schizophrenia did not differ significantly between infected and uninfected individuals (OR 1.18; p = 0.54), *T. gondii*-infected patients with schizophrenia exhibited more severe cognitive impairment than infected healthy controls (37). Importantly, a subset of biomarkers (KLK6, UCHL1, amyloid-β1-42, neurogranin, IL-10, IL-8, MIP-1β) showed concentration changes exclusively between *T. gondii*-infected healthy individuals and *T. gondii*-infected schizophrenia patients, but not between uninfected groups. This pattern is compatible with, but does not demonstrate, differences in neurobiological correlates of schizophrenia specifically in the context of *T. gondii* infection, rather than general effects of infection or illness alone, and requires replication in independent cohorts. These cross-sectional observations are consistent with differential neurobiological and immune profiles in infected patients, but do not establish these markers as predictors of schizophrenia risk. As the authors themselves note in the Discussion, no single biomarker or panel has been prospectively validated to predict schizophrenia onset in *T. gondii*-infected individuals. Several of the listed markers have been examined only in cross-sectional designs or individual studies and should not automatically be regarded as risk predictors (37).

Complementing these data, a separate large case–control study in severe mental illness found that *T. gondii* infection is associated with increased serum NSE and IL-18, consistent with inflammasome activation and neuronal injury. These markers may be associated with ongoing neuroinflammatory damage in chronically infected patients, although causality cannot be inferred from case–control data (29).

The biomarkers discussed above represent different biological pathways potentially involved in the interaction between *T. gondii* infection and schizophrenia. To facilitate interpretation, the main candidate biomarkers reported in the literature are summarized in Table 1. The table includes serological markers of infection, infection-associated autoantibodies, metabolites of the kynurenine pathway, markers of neuronal injury and glial activation, immune and inflammatory mediators, and neuroendocrine indicators. Together, these markers reflect multiple mechanisms that may link chronic *T. gondii* infection with neurobiological changes relevant to schizophrenia, including parasite burden, molecular mimicry-driven autoimmunity, glutamatergic dysregulation, neuroinflammation, neuronal damage, and stress-axis activation.

Interventional evidence and anti-Toxoplasma medications. It is important to note that symptomatic improvement following antibiotic treatment in schizophrenia cannot, by itself, be interpreted as evidence that treating *T. gondii* infection alleviates psychotic symptoms. Antibiotics such as minocycline, azithromycin have anti-inflammatory, immunomodulatory, and neuroprotective properties that are independent of any antiparasitic action, and any of these mechanisms could plausibly account for observed clinical benefit (38-40). Establishing a causal link specifically to *T. gondii* would require studies demonstrating an interaction between treatment response and baseline *T. gondii* serostatus, parasite burden or activity, or another infection-specific biomarker for instance, greater improvement in seropositive than seronegative patients, or a correlation between antibody titer and treatment response. In the absence of such stratified or interaction analyses, the interventional evidence reviewed below should be regarded as compatible with, but not confirmatory of, a Toxoplasma-specific therapeutic mechanism. Although most evidence is observational, a small number of randomized controlled trials (RCTs) and secondary analyses have examined whether antibiotics with anti-Toxoplasma activity can improve outcomes in schizophrenia spectrum disorders. An early double-blind RCT of trimethoprim as an adjunct to antipsychotic treatment suggested a modest, non-robust improvement in symptom scores in the active arm, but the trial was limited by small sample size and lack of stratification by *T. gondii* serostatus (41).

A recent systematic review and meta-analysis identified 13 RCTs and several observational studies evaluating antibiotics such as minocycline, azithromycin, and artemisinin derivatives in schizophrenia or schizoaffective disorder. Pooled analyses showed a small but statistically significant reduction in overall symptom severity on the Positive and Negative Syndrome Scale with antibiotic augmentation (standardized mean difference around −0.3), with some trials also reporting improvements in negative symptoms and cognition, particularly for minocycline. However, heterogeneity was high, most studies did not select or stratify participants based on *T. gondii* infection, and potential non-specific anti-inflammatory or neuroprotective effects of antibiotics confound causal interpretation. At present, the available interventional data are compatible with but do not prove a direct therapeutic benefit of targeting *T. gondii* in schizophrenia; future RCTs should focus specifically on seropositive or biomarker-defined subgroups (7,42).

At present, no antiparasitic, immunomodulatory, kynurenine-pathway, or PD-1-related intervention can be recommended for schizophrenia on the basis of *T. gondii* serostatus or proposed biomarkers. The available evidence is predominantly experimental, indirect, or derived from trials not designed to test a *T. gondii*-specific treatment effect.

DISCUSSION

The emerging picture from experimental, clinical, and in silico studies is that *T. gondii* does not act as a single dominant cause of schizophrenia but rather as a multifaceted modifier of risk in susceptible individuals. Chronic brain infection establishes a microenvironment characterized by (i) persistent low-grade inflammation and innate immune activation; (ii) astrocyte-driven activation of the kynurenine pathway and overproduction of KYNA; (iii) alterations in glutamate and GABA homeostasis and, to a lesser extent, dopaminergic signaling; and (iv) potential autoimmunity against NMDAR and other neuronal proteins through molecular mimicry (3,29). These processes map closely onto several established pathophysiological themes in schizophrenia, including NMDAR hypofunction, interneuron dysfunction, altered excitation-inhibition balance, neuroinflammation, and synaptic loss. The convergence of mechanisms lends biological plausibility to epidemiological observations linking *T. gondii* exposure to increased schizophrenia risk, particularly when infection occurs prenatally or around the time of brain maturation in adolescence (2,28).

From a clinical perspective, the key question is not whether *T. gondii* infection is associated with schizophrenia at the population level, but whether infection-related biomarkers can identify individuals at particularly high risk or delineate mechanistically distinct subtypes of the disorder. Available data suggest several promising, though as yet unvalidated, biomarker domains.

Advanced serology, including MAG1 and serotyping, may distinguish individuals with high neuronal cyst load and infection by more virulent strains, both of which plausibly increase neuropsychiatric risk (1). Furthermore, panels of autoantibodies against NMDAR, ENO2, GAD65, and neurodevelopmental cell-surface proteins could identify an “infection-driven autoimmune” subgroup where immunotherapies might be beneficial (27). In addition to autoimmunity, plasma or CSF kynurenine metabolite profiles could serve both as mechanistic markers and as pharmacodynamic readouts for interventions targeting the kynurenine–NMDA axis (32). Markers of neuronal injury and neuroinflammation, such as NSE, IL-18, KLK6, UCHL1, neurogranin, amyloid-β1–42, IL-10, IL-8, and MIP-1β, offer a window into ongoing neurodegenerative and immune processes that appear particularly dysregulated in *T. gondii*-infected patients with schizophrenia (29,37).

At present, no single biomarker or panel has been prospectively validated to predict schizophrenia onset in *T. gondii*-infected individuals. Nevertheless, the consistent pattern that *T. gondii* modifies the relationship between these markers and clinical or cognitive

outcomes supports a stratification approach; rather than predicting schizophrenia solely from infection status, one might predict course, symptom profile, and treatment response among already affected individuals based on integrated biomarker signatures. These mechanistic insights suggest several potential therapeutic strategies, such as anti-parasitic treatment and immunotherapy. While there is limited but intriguing evidence from animal models that agents like sulfadiazine-trimethoprim can partially normalize NMDAR subunit expression, and PD-1 blockade reduces brain cyst burden, these approaches carry risks of autoimmunity and require careful, ethically designed human trials (1,26).

However, several important limitations temper the interpretation of the current literature (44). Most epidemiological studies are cross-sectional and rely on single time-point serology, which cannot distinguish between recent and remote infection. Many mechanistic insights derive from rodent models using high parasite doses that may not reflect typical human exposure, and heterogeneity in diagnostic criteria or antipsychotic treatment status complicates clinical comparisons. Furthermore, biomarker studies often involve modest sample sizes and multiple comparisons without correction, raising the risk of false positives. Finally, *in silico* mimicry analyses require experimental validation to confirm that predicted epitope overlaps translate into pathogenic autoimmunity *in vivo*.

CONCLUSIONS

Current evidence supports an epidemiological association between *Toxoplasma gondii* seropositivity and schizophrenia but does not establish that *T. gondii* infection causes schizophrenia or defines a clinically distinct disease subtype. The association is heterogeneous across populations and may be influenced by variation in serological methods, study design, socioeconomic and environmental factors, substance use, obesity, urbanicity, antipsychotic exposure, and other sources of residual confounding.

Experimental animal studies, *in vitro* work, indirect biomarker findings, and computational analyses have generated biologically plausible hypotheses involving neuroimmune activation, kynurenine-pathway metabolism, glutamatergic and GABAergic signaling, stress-axis regulation, and molecular mimicry. However, direct human evidence connecting *T. gondii* exposure to these pathways and subsequently to schizophrenia onset, course, or treatment response remains limited. In particular, anti-*T. gondii* IgM should not be interpreted in isolation as evidence of recent infection, reactivation, or active CNS infection, while peptide overlap and predicted epitope similarity do not establish pathogenic autoimmunity.

Candidate measures including refined serology, strain-related responses, kynurenine metabolites, autoantibody profiles, inflammatory mediators, neuronal-injury markers, and neuroendocrine indices remain exploratory. No biomarker or biomarker panel has been prospectively validated to predict schizophrenia risk, identify clinically meaningful subgroups, or guide personalized treatment in *T. gondii*-exposed populations.

Future research should prioritize well-powered longitudinal human cohorts using repeated and standardized infection assessment, careful control of confounding, and pre-specified multimodal outcomes. Experimental work should test proposed pathways using models with clear translational relevance, while clinical intervention studies should avoid assuming a *T. gondii*-specific treatment effect without infection-stratified evidence. A more rigorous evidence base is required before proposed mechanisms or candidate biomarkers can inform clinical decision-making in schizophrenia.

Abbreviations:
3-HAA:AA – 3-Hydroxyanthranilic acid / Anthranilic acid ratio,
Aβ1-42 – Amyloid beta 1-42,
DPYD – Dihydropyrimidine dehydrogenase,
ENO2 – Gamma-enolase (also called neuron-specific enolase, NSE),
GAD65 – Glutamic acid decarboxylase 65,
GLT-1 – Glutamate transporter-1
HSP90 – Heat shock protein 90,
IL – Interleukin,
KAT II – kynurenine aminotransferase II (Fig.1)
KLK6 – Kallikrein-6,
KYNA – Kynurenic acid,
MAG1 – Matrix antigen 1,
MIP-1β – Macrophage inflammatory protein 1β,
NMDAR – N-methyl-D-aspartate receptor,
NSE – Neuron-specific enolase,
TPO – Thyroid peroxidase,
UCHL1 – Ubiquitin C-terminal hydrolase L1, V
RK2 – Vaccinia- related kinase 2

REFERENCES

1. Xiao J, Prandovszky E, Kannan G, Pletnikov MV, Dickerson F, Severance EG, et al. Toxoplasma gondii: Biological Parameters of the Connection to Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 2018 Aug 20;44(5):983–92. doi:10.1093/schbul/sby082
2. Al-Hussainy NH, Al-saedi AM, Al-lehaibi JH, Al-lehaibi YA, Al-Sehli YM, Afifi MA. Serological evidences link toxoplasmosis with schizophrenia and major depression disorder. Journal of Microscopy and Ultrastructure. 2015 Sep;3(3):148–53. doi:10.1016/j.jmau.2015.03.006
3. Schwarcz R, Hunter CA. Toxoplasma gondii and Schizophrenia: Linkage Through Astrocyte-Derived Kynurenic Acid? Schizophrenia Bulletin. 2007 Mar 19;33(3):652–3. doi:10.1093/schbul/sbm030
4. Lucchese G. From Toxoplasmosis to Schizophrenia via NMDA Dysfunction: Peptide Overlap between Toxoplasma gondii and N-Methyl-d-Aspartate Receptors As a Potential Mechanistic Link. Front Psychiatry. 2017 Mar 15;8. doi:10.3389/fpsyt.2017.00037
5. Sutterland AL, Fond G, Kuin A, Koeter MWJ, Lutter R, Van Gool T, et al. Beyond the association. *T oxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2015 Sep;132(3):161–79. doi:10.1111/acps.12423
6. Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. Antibodies to Toxoplasma gondii in Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis. Schizophrenia Bulletin. 2007 Mar 19;33(3):729–36. doi:10.1093/schbul/sbl050
7. Contopoulos-Ioannidis DG, Gianniki M, Ai-Nhi Truong A, Montoya JG. Toxoplasmosis and Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence and Associations and Future Directions. PRCP. 2022 Jun;4(2):48–60. doi:10.1176/appi.prcp.20210041
8. Monroe JM, Buckley PF, Miller BJ. Meta-Analysis of Anti- Toxoplasma gondii IgM Antibodies in Acute Psychosis. Schizophrenia Bulletin. 2015 Jul 1;41(4):989–98. doi:10.1093/schbul/sbu159
9. Yolken R, Torrey EF, Dickerson F. Evidence of increased exposure to Toxoplasma gondii in individuals with recent onset psychosis but not with established schizophrenia. Taylan Ozkan A, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Nov 6;11(11):e0006040. doi:10.1371/journal.pntd.0006040
10. Gutiérrez-Fernández J, Luna Del Castillo JDD, Carrillo-Ávila JA, Gutiérrez B, Cervilla J, Sorlózano-Puerto A, et al. Different presence of Chlamydia pneumoniae,

herpes simplex virus type 1, human herpes virus 6, and Toxoplasma gondii in schizophrenia: meta-analysis and analytical study. NDT. 2015 Mar;843. doi:10.2147/NDT.S79285

11. Yang L, Wang B, Yang Z, Zheng S, Xin Z, Wu S, et al. Toxoplasma gondii infection positively associated with schizophrenia: Evidences from UK Biobank cohort and case-controlled studies. Journal of Psychiatric Research. 2024;175:243–50. doi:https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.05.025
12. Oncu-Oner T, Can S. Meta-analysis of the relationship between Toxoplasma gondii and schizophrenia.
13. Flegr J, Horáček J. Negative Effects of Latent Toxoplasmosis on Mental Health. Front Psychiatry. 2020 Feb 18;10:1012. doi:10.3389/fpsyt.2019.01012
14. Montazeri M, Moradi E, Moosazadeh M, Hosseini SH, Fakhar M. Relationship between Toxoplasma gondii infection and psychiatric disorders in Iran: A systematic review with meta-analysis. Liu C, editor. PLoS ONE. 2023 Aug 8;18(8):e0284954. doi:10.1371/journal.pone.0284954
15. Sutterland AL, Mounir DA, Ribbens JJ, Kuiper B, Van Gool T, De Haan L. Toxoplasma gondii Infection and Clinical Characteristics of Patients With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. Schizophrenia Bulletin Open. 2020 Jan 1;1(1):sgaa042. doi:10.1093/schizbullopen/sgaa042
16. Grabowski J, Waszak PM, Przybylak M, Bidzan L. Clinical and demographic features of acutely hospitalised schizophrenia patients according to Toxoplasma gondii serostatus. Eur J Trans Clin Med. 2023 May 4;6(1):14–24. doi:10.31373/ejtcm/162759
17. Veleva I, Stoychev K, Stoimenova-Popova M, Stoyanov L, Mineva-Dimitrova E, Angelov I. Toxoplasma gondii seropositivity and cognitive function in adults with schizophrenia. Schizophrenia Research: Cognition. 2022 Dec;30:100269. doi:10.1016/j.scog.2022.100269
18. Alvim PHP, Cavalari VC, Bianchini AJ, Frizon GF, Ferreira GM, Savian HFH, et al. Toxoplasmosis infection and schizophrenia: Elevated IgM reactivity index as a predictor of symptom worsening in chronic schizophrenia. Schizophrenia Research. 2025;278:20–5. doi:https://doi.org/10.1016/j.schres.2025.03.008
19. Guimarães AL, Richer Araujo Coelho D, Scoriels L, Mambrini J, Ribeiro Do Valle Antonelli L, Henriques P, et al. Effects of Toxoplasma gondii infection on cognition, symptoms, and response to digital cognitive training in schizophrenia. Schizophr. 2022 Nov 25;8(1):104. doi:10.1038/s41537-022-00292-2

20. Dickerson F, Boronow J, Stallings C, Origoni A, Yolken R. Toxoplasma gondii in Individuals With Schizophrenia: Association With Clinical and Demographic Factors and With Mortality. Schizophrenia Bulletin. 2007 Mar 19;33(3):737–40. doi:10.1093/schbul/sbm005
21. Hinze-Selch D, Daubener W, Eggert L, Erdag S, Stoltenberg R, Wilms S. A Controlled Prospective Study of Toxoplasma gondii Infection in Individuals With Schizophrenia: Beyond Seroprevalence. Schizophrenia Bulletin. 2007 Mar 19;33(3):782–8. doi:10.1093/schbul/sbm010
22. Ademe M, Kebede T, Teferra S, Alemayehu M, Girma F, Abebe T. Is latent Toxoplasma gondii infection associated with the occurrence of schizophrenia? A case-control study. Foroutan M, editor. PLoS ONE. 2022 Jun 23;17(6):e0270377. doi:10.1371/journal.pone.0270377
23. Andreou D, Steen NE, Jørgensen KN, Nerland S, Ueland T, Wortinger LA, et al. Toxoplasma gondii associated with psychotic symptom load and cortisol in severe mental illness. Schizophr. 2025 May 26;11(1):80. doi:10.1038/s41537-025-00630-0
24. Kannan G, Pletnikov MV. Toxoplasma Gondii and Cognitive Deficits in Schizophrenia: An Animal Model Perspective. Schizophrenia Bulletin. 2012 Nov 1;38(6):1155–61. doi:10.1093/schbul/sbs079
25. Everett A, Elsheikha HM. Neuroinflammation and schizophrenia: The role of Toxoplasma gondii infection and astrocytic dysfunction. Journal of Neuroimmunology. 2025;403:578588. doi:https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2025.578588
26. Masoumi S, Youssefi M, Shojaei S. Exploring the interplay of chronic toxoplasmosis and NMDAR dysfunction: Insights into schizophrenia-like behaviors and therapeutic potential. Open Vet J. 2024;14(7):1634. doi:10.5455/OVJ.2024.v14.i7.13
27. Cano JF, Bernal-Valencia MA, Vargas-Acevedo P, Mejía-Salgado G, Sánchez A, Correa-Jiménez O, et al. Molecular Mimicry Between Toxoplasma gondii B-Cell Epitopes and Human Antigens Related to Schizophrenia: An In Silico Approach. IJMS. 2025 Oct 23;26(21):10321. doi:10.3390/ijms262110321
28. Meza-Sosa KF, Valle-Garcia D, González-Conchillos H, Blanco-Ayala T, Salazar A, Flores I, et al. Molecular Mimicry between Toxoplasma gondii B-Cell Epitopes and Neurodevelopmental Proteins: An Immunoinformatic Approach. Biomolecules. 2024 Aug 1;14(8):933. doi:10.3390/biom14080933

29. Andreou D, Steen NE, Mørch-Johnsen L, Jørgensen KN, Wortinger LA, Barth C, et al. Toxoplasma gondii infection associated with inflammasome activation and neuronal injury. Sci Rep. 2024 Mar 4;14(1):5327. doi:10.1038/s41598-024-55887-9
30. Cavalari VC, Cardoso Garcia LF, Massuda R, Albrecht L. Toxoplasma gondii, endothelial cells and schizophrenia: is it just a barrier matter? Front Cell Infect Microbiol. 2025 Apr 10;15:1468936. doi:10.3389/fcimb.2025.1468936
31. Beaumont E, Brodeur J, Thomas F, Dujon AM, and Consortium Signature, Lupien SJ. Toxoplasma gondii infection in people with schizophrenia is related to higher hair glucocorticoid levels. Front Psychiatry. 2024 Feb 16;15:1286135. doi:10.3389/fpsyt.2024.1286135
32. Pearce BD, Massa N, Goldsmith DR, Gandhi ZH, Hankus A, Alrohaibani A, et al. Toxoplasma gondii Effects on the Relationship of Kynurenine Pathway Metabolites to Acoustic Startle Latency in Schizophrenia vs. Control Subjects. Front Psychiatry. 2020 Nov 20;11:552743. doi:10.3389/fpsyt.2020.552743
33. El-Gebaly N, Abd-Eltawab M, Hamed A, Mahfouz N, Adel S, Mahfoz A, et al. Insights into the interplay of latent toxoplasmosis, testosterone, cortisol and oxidative stress in screened schizophrenic patients in Egypt. Parasitologists United Journal. 2019 Aug 1;12(2):102–9. doi:10.21608/puj.2019.11819.1040
34. Pearce BD, Hubbard S, Rivera HN, Wilkins PP, Fisch MC, Hopkins MH, et al. Toxoplasma gondii exposure affects neural processing speed as measured by acoustic startle latency in schizophrenia and controls. Schizophrenia Research. 2013 Oct;150(1):258–61. doi:10.1016/j.schres.2013.07.028
35. Ebrahimzadeh A, Shahraki MK, Mohammadi A. Serological and molecular diagnosis of Toxoplasma gondii in patients with schizophrenia. J Parasit Dis. 2018 Jun;42(2):177–81. doi:10.1007/s12639-018-0979-x
36. Hansen N. NMDAR autoantibodies in psychiatric disease - An immunopsychiatric continuum and potential predisposition for disease pathogenesis. Journal of Translational Autoimmunity. 2022;5:100165. doi:10.1016/j.jtauto.2022.100165
37. Abramova O, Zorkina Y, Goncharov D, Abbazova E, Baranets M, Berdalin A, et al. Association of neurobiological and immune serum biomarkers with Toxoplasma gondii infection in patients with schizophrenia. Parasitol Res. 2025 May;124(5):53. doi:10.1007/s00436-025-08498-w

38. Zhang B, Kopper TJ, Liu X, Cui Z, Van Lanen SG, Gensel JC. Macrolide derivatives reduce proinflammatory macrophage activation and macrophage-mediated neurotoxicity. CNS Neurosci Ther. 2019 May;25(5):591–600. doi:10.1111/cns.13092
39. Panizzutti B, Skvarc D, Lin S, Croce S, Meehan A, Bortolasci CC, et al. Minocycline as Treatment for Psychiatric and Neurological Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. IJMS. 2023 Mar 9;24(6):5250. doi:10.3390/ijms24065250
40. Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Gálvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic. British J Pharmacology. 2013 May;169(2):337–52. doi:10.1111/bph.12139
41. Shibre T, Alem A, Abdulahi A, Araya M, Beyero T, Medhin G, et al. Trimethoprim as Adjuvant Treatment in Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. Schizophrenia Bulletin. 2010 Jul 1;36(4):846–51. doi:10.1093/schbul/sbn191
42. Cano JF, Galindo-Pita S, Sarmiento AF, Méndez D, Briceño B, Mejía-Salgado G, et al. Efficacy of Anti-Toxoplasma Medications in Symptom Severity and Cognition in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder: Systematic Review and Meta-analysis. Brazilian Journal of Psychiatry. 2025. doi:10.47626/1516-4446-2025-4185
43. Xiao J, Buka SL, Cannon TD, Suzuki Y, Viscidi RP, Torrey EF, et al. Serological pattern consistent with infection with type I Toxoplasma gondii in mothers and risk of psychosis among adult offspring. Microbes and Infection. 2009 Nov;11(13):1011–8. doi:10.1016/j.micinf.2009.07.007
44. Zhu Yiting. Research Progress on the Association between Schizophrenia and *Toxoplasma gondii* Infection. Biomedical and Environmental Sciences. 2024;37(6):647. doi:10.3967/bes2024.071

Received: 31.03.2026
Accepted for publication: 13.11.2026
Otrzymano: 31.03.2026 r.
Zaakceptowano do publikacji: 13.11.2026 r.

Address for correspondence:
Adres do korespondencji:
Nikodem Świderski
Faculty of Medicine, Medical University of Silesia
Email: nikodem.swiderski1@gmail.com

Table 1. Candidate biomarkers in studies of *T. gondii* and schizophrenia: what they measure and level of evidence

Tabela 1. Potencjalne biomarkery w badaniach dotyczących *T. gondii* i schizofrenii: co mierzą i jaki jest poziom dowodów

Marker	**What it measures (material)**	**Role in *T. gondii* infection / schizophrenia**	**Evidence level (ref.)**
		Serological and molecular markers of infection	
Anti-*T. gondii* IgG / IgM	Humoral response to the parasite (serum)	IgG marks exposure and is more frequent in schizophrenia. IgM does not reliably indicate recent infection or reactivation (may persist or be false-positive)	**Human**, meta-analyses; association only (5-8)
Anti-MAG1 antibodies	Antibodies to the cyst-matrix protein MAG1 (serum)	Correlate with brain cyst number in mice ($r \approx 0.82$); proposed surrogate of cyst load, not validated in humans	**Mouse** (experimental); not validated in humans (1)
T. gondii serotype	Antibodies to strain-specific peptides (maternal serum)	Type I-like maternal serological pattern associated with psychosis in adult offspring	**Human**, observational (43)
T. gondii DNA (B1, SAG1)	Parasite DNA by nested PCR (whole blood)	Detects mainly severe or disseminated infection; does not reflect brain cyst burden or local CNS reactivation. Positive in 68.5% (B1) and 47.8% (SAG1) of seropositive patients	**Human**, single diagnostic study (35)
		Autoantibodies	
Anti-NMDAR	Autoantibodies to NMDAR (serum, CSF)	More frequent in some first-episode psychosis and schizophrenia cohorts; clinical significance unclear without CNS inflammation. Link to *T. gondii* via molecular mimicry is hypothetical	**Human**, inconsistent (36); mimicry: **in silico** (4)
Anti-ENO2, -GAD65, -TPO, -VRK2, -DPYD, -HSP90, -Notch	Autoantibodies to host proteins sharing predicted epitopes with *T. gondii* (serum)	Candidates for an "infection-driven autoimmune" subtype; HSP90 and Notch relate to neurodevelopment. Not yet measured in infected patients	**In silico** only (27,28)
		Kynurenine pathway	
KYNA	Kynurenine-pathway metabolite; antagonist of NMDAR and α7 nicotinic receptors (brain tissue, CSF)	Raised in brains of infected mice (>7-fold) and, independently, in CSF and post-mortem brain in schizophrenia. The chain *T. gondii* → CNS KYNA ↑ not shown in humans	**Mouse** (infection); **human** (schizophrenia, independent) (1,24)
3-HAA:AA ratio	Kynurenine-pathway metabolite ratio (plasma)	In seropositive patients with schizophrenia: slower acoustic startle latency and altered metabolite–latency associations	**Human**, observational (32,34)

Marker	What it measures (material)	Role in *T. gondii* infection / schizophrenia	Evidence level (ref.)
	Neuronal injury and immune markers		
NSE (ENO2), IL-18	Neuronal injury (NSE); inflammasome-derived cytokine (IL-18) (serum)	Higher in seropositive patients with severe mental illness; possible indicators of ongoing neuroinflammatory damage	**Human**, case-control (29)
KLK6, UCHL1, neurogranin, Aβ1–42, IL-10, IL-8, MIP-1β	Neuronal, glial and immune proteins (serum)	Differ only between infected healthy controls and infected patients with schizophrenia; overall *T. gondii* – schizophrenia association not significant in this study (OR 1.18; p = 0.54). Not validated as risk predictors	**Human**, cross-sectional (37)
	Neuroendocrine markers		
Hair glucocorticoids	Chronic glucocorticoid exposure (hair); salivary levels did not differ by infection status	Higher in seropositive than seronegative patients with schizophrenia but not in healthy controls; also raised in seropositive severe mental illness	**Human**, case-control (23,31)

Evidence level: Mouse – experimental data from rodent models; Human – observational studies (association only, no prospective validation); In silico – predicted by bioinformatic analysis only, without experimental or clinical confirmation. None of the markers listed has been prospectively validated as a predictor of schizophrenia onset. CNS – central nervous system; CSF – cerebrospinal fluid; Ig – immunoglobulin; PCR – polymerase chain reaction

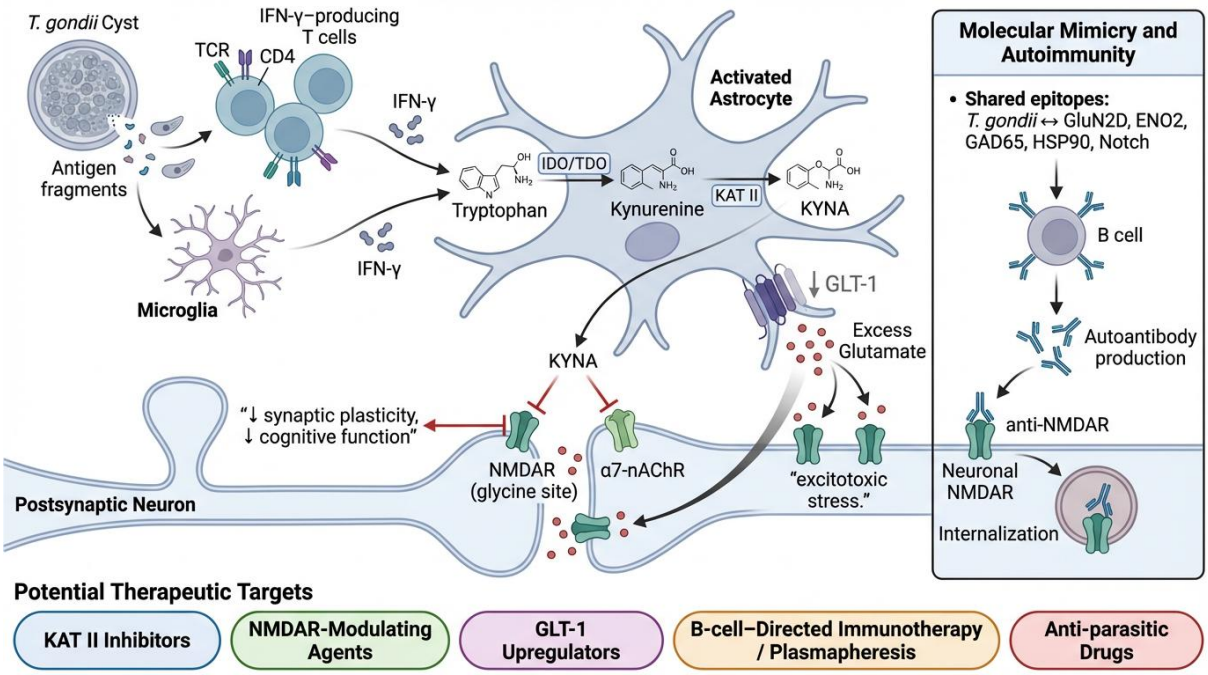


Fig. 1. Proposed pathophysiological mechanisms linking *Toxoplasma gondii* infection to schizophrenia (source: authors own elaboration, created using FigureLabs)
Ryc. 1. Proponowane mechanizmy patofizjologiczne łączące zakażenie *Toxoplasma gondii* ze schizofrenią (źródło: opracowanie własne autorów, wykonane przy użyciu FigureLabs)

10.32394/pe/242867

Mateusz Gumienny, Nikodem Świderski

TOXOPLASMA GONDII AS A POTENTIAL MODIFIER OF SCHIZOPHRENIA RISK: EPIDEMIOLOGICAL EVIDENCE, MECHANISMS AND CANDIDATE BIOMARKERS

TOXOPLASMA GONDII JAKO POTENCJALNY MODYFIKATOR RYZYKA SCHIZOFRENII: DOWODY EPIDEMIOLOGICZNE, MECHANIZMY I KANDYDACI NA BIOMARKERY

Faculty of Medicine, Medical University of Silesia, Poland
Wydział Lekarski, Śląski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Schizofrenia jest wieloczynnikowym zaburzeniem psychicznym, w którym czynniki środowiskowe, w tym zakażenia, współdziałają z podatnością genetyczną. Spośród patogenów neurotropowych szczególną uwagę zwraca wewnątrzkomórkowy pierwotniak *Toxoplasma gondii*, ze względu na jego zdolność do tworzenia przewlekłych cyst w mózgu oraz do modyfikowania zachowania żywiciela, zaobserwowanego w badaniach na zwierzętach. Badania epidemiologiczne konsekwentnie wskazują na wyższą seroprewalencję *T. gondii* u pacjentów ze schizofrenią w porównaniu z grupami kontrolnymi, zwłaszcza we wczesnych stadiach psychozy. W badaniach eksperymentalnych, na zwierzętach i bioinformatycznych zaproponowano kilka mechanizmów, za pośrednictwem których narażenie na *Toxoplasma gondii* lub przewlekłe zakażenie mogłoby być powiązane z procesami neurobiologicznymi istotnymi dla schizofrenii. Niniejszy przegląd narracyjny syntetyzuje aktualne dowody dotyczące molekularnych szlaków łączących zakażenie *T. gondii* ze schizofrenią, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów podatnych na modulację terapeutyczną oraz potencjalnych biomarkerów proponowanych do stratyfikacji osób zakażonych, z których żaden nie został jeszcze zweryfikowany u ludzi jako predyktor. Przeszukano bazę PubMed i powiązane bazy danych pod kątem badań klinicznych, eksperymentalnych i *in silico* dotyczących *T. gondii*, schizofrenii, mechanizmów molekularnych lub immunologicznych oraz biomarkerów, do lutego 2026 r. Piśmiennictwo potwierdza związek epidemiologiczny między sero-pozytywnością wobec *T. gondii* a schizofrenią. Proponowane powiązania mechanistyczne, obejmujące zmiany na szlaku kinureninowym, aktywację komórek glejowych, mimikrę molekularną, rozregulowanie neuroprzekaźnictwa oraz zmiany w obrębie limfocytów T są w różnym stopniu wspierane przez badania na zwierzętach, badania *in vitro*, badania biomarkerów i analizy obliczeniowe, lecz pozostają niewystarczająco zwalidowane jako szlaki przyczynowe u ludzi. Potencjalne biomarkery oceniane w badaniach eksploracyjnych, z których żaden nie został dotąd zwalidowany u ludzi jako predyktor, obejmują udoskonalone pomiary serologiczne (np. przeciwciała przeciwko antygenowi macierzy cyst MAG1, badane głównie u myszy, oraz odpowiedzi swoiste dla serotypu), autoprzeciwciała przeciwko NMDAR, metabolity szlaku kinureninowego, neurobiologiczne i immunologiczne markery surowicze (KLK6, UCHL1, neurogranina, IL-10, IL-8, MIP-1β), markery uszkodzenia neuronów i aktywacji odporności wrodzonej (enolaza swoista dla neuronów, IL-18) oraz stężenie glikokortykoidów we włosach.

Słowa kluczowe: *Toxoplasma gondii, schizofrenia, receptory NMDA, neurozapalenie, biomarker*

WPROWADZENIE

Schizofrenia jest ciężkim zaburzeniem psychicznym, charakteryzującym się objawami pozytywnymi (omamy, urojenia), objawami negatywnymi (spłycenie afektu, awolicja) oraz deficytami poznawczymi, które łącznie prowadzą do znacznego upośledzenia funkcjonowania. Rozpowszechnienie w ciągu całego życia wynosi około 0,7-1%, a początek choroby przypada zazwyczaj na późny okres dojrzewania lub wczesną dorosłość. Mimo silnej dziedziczności badania asocjacji całego genomu wskazują, że czynniki niegenetyczne, w tym zakażenia i rozregulowanie odporności, mają kluczowe znaczenie dla początku i przebiegu choroby (1). *Toxoplasma gondii* jest wszechobecnym pasożytem typu Apicomplexa, który zakaża około $^1/_3$ populacji światowej. Po spożyciu oocyst lub cyst tkankowych szybko namnażające się tachyzoity rozsiewają się ogólnoustrojowo, a następnie są kontrolowane przez odporność żywiciela, różnicując się w wolno rosnące bradyzoity w cystach tkankowych, szczególnie w mózgu i mięśniach. U żywicieli immunokompetentnych przewlekłe, utajone zakażenie zwykle przebiega bezobjawowo, jednak coraz liczniejsze dane wskazują na udział utajonej toksoplazmozy w subtelnych zmianach zachowania oraz w patofizjologii kilku zaburzeń neuropsychiatrycznych, w tym schizofrenii (1).

Liczne badania seroepidemiologiczne i metaanalizy wykazały zwiększoną częstość występowania i/lub wyższe miana przeciwciał przeciwko *T. gondii* u pacjentów ze schizofrenią i dużym epizodem depresyjnym, przy czym niektóre dane sugerują, że szczególnie istotne jest narażenie we wczesnym okresie życia lub w trakcie ciąży. W prospektywnych badaniach kohort urodzeniowych stwierdzono, że podwyższone stężenie matczynych przeciwciał IgG przeciwko *T. gondii* w czasie ciąży zwiększa ryzyko schizofrenii i pokrewnych psychoz u potomstwa, co sugeruje, że narażenie prenatalne może zaburzać trajektorie rozwoju układu nerwowego. Związek ten jest jednak niejednorodny, a nie u wszystkich osób seropozytywnych rozwija się choroba psychiczna, co wskazuje na potrzebę zrozumienia mechanizmów i modyfikatorów ryzyka (1,2).

Pod względem mechanistycznym badania eksperymentalne i translacyjne dostarczyły hipotez, że przewlekłe zakażenie *T. gondii* może być związane z aktywacją neuro-immunologiczną oraz ze zmianami w sygnalizacji glutaminianergicznej, dopaminergicznej i GABA-ergicznej. Jako możliwą drogę do reaktywności autoimmunologicznej zaproponowano także mimikrę molekularną. Szlaki te nie zostały jednak potwierdzone jako mechanizmy przyczynowe łączące zakażenie *T. gondii* ze schizofrenią u ludzi. Równolegle rośnie zainteresowanie identyfikacją potencjalnych biomarkerów, które (o ile zostaną zwalidowane

prospektywnie) mogłyby pomóc w wyodrębnieniu osób zakażonych, u których ryzyko rozwoju schizofrenii jest większe, lub w wyznaczeniu biologicznie odrębnych podtypów tego zaburzenia. W razie walidacji takie biomarkery mogłyby ułatwić wczesną interwencję i wspierać leczenie oparte na mechanizmach (3,4). Należy z góry podkreślić, że dostępne dowody potwierdzają silny związek epidemiologiczny między narażeniem na *T. gondii* a schizofrenią, lecz nie dowodzą, że zakażenie jest potwierdzoną przyczyną tego zaburzenia; omawiane poniżej dowody mechanistyczne i dotyczące biomarkerów należy interpretować z uwzględnieniem tych ograniczeń.

Cele niniejszego przeglądu są zatem trojakie: (I) podsumowanie aktualnych dowodów na molekularne mechanizmy łączące zakażenie *T. gondii* ze schizofrenią, ze szczególnym uwzględnieniem szlaków swoistych mechanistycznie i potencjalnie stanowiących cele terapeutyczne; (II) synteza danych dotyczących potencjalnych biomarkerów i biomarkerów stratyfikacyjnych u osób zakażonych *T. gondii*; oraz (III) wskazanie luk w wiedzy i kierunków przyszłych badań, niezbędnych do przeniesienia tych spostrzeżeń do praktyki klinicznej.

METODY

Przyjęto metodologię przeglądu narracyjnego w celu zintegrowania dowodów epidemiologicznych, klinicznych, eksperymentalnych, dotyczących biomarkerów i obliczeniowych, pochodzących z badań o zróżnicowanych schematach. Podejście to miało na celu zmapowanie proponowanych powiązań, a nie oszacowanie łącznych efektów przyczynowych ani wykazanie trafności klinicznej. Nie opracowano formalnego protokołu przeglądu systematycznego, nie przeprowadzono oceny ryzyka błędu systematycznego ani oceny pewności dowodów, nie wykonano również metaanalizy; w związku z tym wnioski należy interpretować jako krytyczną syntezę narracyjną, a nie jako ostateczne dowody. Bazy PubMed, Web of Science i Scopus przeszukano do lutego 2026 r., stosując kombinacje następujących terminów (w języku angielskim): „*Toxoplasma gondii*”, „toxoplasmosis”, „schizophrenia”, „psychosis”, „NMDA”, „N-methyl-D-aspartate”, „kynurenine”, „kynurenic acid”, „autoantibodies”, „biomarkers”, „MAG1”, „inflammation”, „microglia” oraz „dopamine”. Wykazy piśmiennictwa kluczowych artykułów przeglądowych i często cytowanych badań pierwotnych przejrzano w poszukiwaniu dodatkowych istotnych publikacji. Kryteria włączenia były następujące: (i) badania kliniczne lub epidemiologiczne u ludzi oceniające związki między zakażeniem *T. gondii* a schizofrenią lub zaburzeniami psychotycznymi; (ii) badania eksperymentalne na zwierzętach lub badania *in vitro* analizujące molekularne, immunologiczne lub neurobiologiczne konsekwencje zakażenia *T. gondii* istotne

dla schizofrenii; oraz (iii) analizy *in silico* dotyczące mimikry molekularnej lub nakładania się epitopów między *T. gondii* a autoantygenami związanymi ze schizofrenią. Warunkiem włączenia badania była dostępność danych co najmniej jednej z następujących dziedzin: układy neuroprzekaźnikowe, neurozapalenie, autoimmunizacja, neurodegeneracja, funkcjonowanie osi stresu lub pomiary biomarkerów.

Dla każdego badania wyodrębniono informacje dotyczące projektu badania, wielkości próby, definicji i sposobu oceny zakażenia *T. gondii* (np. ELISA IgG/IgM, testy swoiste dla serotypu, PCR), rozpoznania schizofrenii lub psychozy, głównych wyników molekularnych lub dotyczących biomarkerów oraz, jeśli je podano, wielkości efektów. Badania mechanistyczne pogrupowano według dominującego szlaku: (1) oś kinurenina-NMDA, (2) mimikra molekularna i autoprzeciwciała, (3) modulacja dopaminergiczna i GABA-ergiczna, (4) wrodzone i nabyte odpowiedzi immunologiczne, w tym aktywacja inflamasomu, oraz (5) szlaki neuroendokrynne i związane ze stresem. Badania biomarkerów uporządkowano według klasy markera: serologiczne, autoprzeciwciała, metabolity, neuronalne/immunologiczne markery surowicze oraz markery neuroendokrynne. Ze względu na heterogeniczność technik i wyników nie podjęto próby formalnej metaanalizy. Zamiast tego przeprowadzono syntezę jakościową, kładąc nacisk na zbieżność dowodów z niezależnych badań, wiarygodność biologiczną i potencjalną użyteczność kliniczną.

Ponieważ uwzględnione piśmiennictwo obejmuje zróżnicowane populacje, testy serologiczne, definicje diagnostyczne, projekty badań i miary wyników, bezpośrednie porównywanie badań jest ograniczone. Do szczególnych źródeł heterogeniczności należą różnice w metodach serologicznych i wartościach odcięcia dla *T. gondii*, czas pobrania próbek, stadium choroby, ekspozycja na leki przeciwpsychotyczne, czynniki społeczno-ekonomiczne, narażenie środowiskowe, urbanizacja, otyłość, używanie substancji psychoaktywnych, choroby współistniejące oraz błąd publikacji. Kwestie te uwzględniono w interpretacji narracyjnej, lecz nie poddano ich formalnej kwantyfikacji.

WYNIKI

Dowody epidemiologiczne i metaanalizy. W ciągu ostatnich dwóch dekad liczne metaanalizy potwierdziły, że osoby ze schizofrenią wykazują wyższą seroprewalencję przeciwciał IgG przeciwko *Toxoplasma gondii* niż osoby bez zaburzeń psychicznych, zazwyczaj ze zbiorczymi ilorazami szans w zakresie 1,5-3,0 (5-7). Przeciwciała IgM przeciwko *T. gondii* stwierdzano również częściej u pacjentów w ostrej psychozie niż u zdrowych osób z grup kontrolnych (8).

Ze względu na to, że przeciwciała IgM mogą utrzymywać się przez miesiące, a nawet lata po pierwotnym zakażeniu i mogą dawać wyniki fałszywie dodatnie, pojedynczy pomiar IgM nie może być interpretowany jako ostateczny dowód niedawnego zakażenia lub reaktywacji. Podwyższone IgM w tym kontekście może raczej odzwierciedlać niejednorodne odpowiedzi immunologiczne na przewlekłe zakażenie, w tym możliwe okresowe uwalnianie antygenów z cyst w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) lub subkliniczną reaktywację, co jednak pozostaje spekulacją. W klasycznej metaanalizie badań serologicznych Torrey i współpracownicy wykazali, że pacjenci ze schizofrenią byli około 2,7 razy częściej seropozytywni w kierunku IgG przeciwko *T. gondii* niż osoby z grup kontrolnych, przy podobnej wielkości efektu w różnych regionach geograficznych mimo znacznej heterogeniczności metodologicznej (6). Zgodnie z tym obrazem Yolken i wsp. stwierdzili, że seropozytywność wobec *T. gondii* była istotnie częstsza wyłącznie u osób z psychozą o niedawnym początku, ale nie u pacjentów z utrwaloną schizofrenią (9). Kolejne przeglądy systematyczne, w tym synteza z 2022 r. poświęcona toksoplazmozie i schizofrenii, potwierdziły silny dodatni związek, zwracając jednocześnie uwagę na zróżnicowaną jakość badań, potencjalny błąd publikacji oraz potrzebę dobrze zaplanowanych kohort prospektywnych i randomizowanych badań klinicznych interwencji przeciwtoksoplazmowych (7,10). Nowsza analiza kohortowa z bazy danych UK Biobank (n = 8814) wykazała, że seropozytywność wobec przeciwciał anty-SAG1 *T. gondii* na początku badania wiązała się ze znamiennie wyższym ryzykiem rozwoju schizofrenii w trakcie średniego okresu obserwacji wynoszącego 12 lat (HR 5,89; 95% CI 1,69-20,53). Wynik ten potwierdzono dodatkowo w badaniu kliniczno-kontrolnym (OR 3,33) (11). Metaanaliza Oncu-Oner i Can, obejmująca 15 badań serologicznych, również wykazała dodatni związek między seropozytywnością IgG wobec *T. gondii* a schizofrenią, ze zbiorczymi ilorazami szans powyżej 2,0 (12).

Metaanalizy wykraczające poza schizofrenię wskazują, że seropozytywność wobec *T. gondii* wiąże się również, choć mniej spójnie, z chorobą afektywną dwubiegunową, zaburzeniami związanymi z używaniem substancji i innymi zaburzeniami psychicznymi, co wspiera szersze pojęcie podatności neuropsychiatrycznej związanej z zakażeniem. Dane z dużego badania przekrojowego obejmującego ponad 6000 osób wskazują, że utajona toksoplazmoza wiąże się ze zwiększoną częstością kilku zaburzeń psychicznych, a jeden z najsilniejszych związków obserwuje się dla schizofrenii (13). Spośród analizowanych zaburzeń psychiatrycznych, w dostępnym piśmiennictwie, związek między seropozytywnością wobec *T. gondii* a schizofrenią był opisywany stosunkowo konsekwentnie. Niemniej jego wielkość i

powtarzalność różnią się między populacjami i projektami badań, a wpływu rezydualnych czynników zakłócających nie można wykluczyć (2,5,7,14).

Charakterystyka kliniczna schizofrenii u osób seropozytywnych wobec *T. gondii.* Poza chorobowością kilka badań analizowało, czy zakażenie *T. gondii* modyfikuje fenotyp kliniczny schizofrenii. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie 13 badań nie stwierdzono ogólnego związku między seropozytywnością a nasileniem objawów ogółem, pozytywnych lub negatywnych, gdy rozpatrywano wszystkich pacjentów łącznie, zaobserwowano jednak cięższe objawy pozytywne u osób seropozytywnych wobec *T. gondii* z krótszym czasem trwania choroby (standaryzowana różnica średnich ≈ 0,3) (15). W tej samej analizie odnotowano nieznacznie wyższy wiek zachorowania u pacjentów seropozytywnych, choć wynik ten wydawał się wrażliwy na jakość badań i błąd publikacji (15). U pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia choroby seropozytywność IgG wobec *T. gondii* wiązała się ze starszym wiekiem, niższym wykształceniem, większą częstością występowania otyłości oraz cięższymi objawami pozytywnymi u osób z podwyższonymi mianami IgM (16). W bułgarskiej kohorcie pacjentów ze schizofrenią paranoidalną seropozytywność IgG wobec *T. gondii* wiązała się z wyraźniejszymi zaburzeniami pamięci werbalnej i wzrokowej oraz funkcji wykonawczych w porównaniu z pacjentami seronegatywnymi (17), a w przewlekłej schizofrenii podwyższony wskaźnik reaktywności IgM wobec *T. gondii* przewidywał późniejsze pogorszenie objawów psychopatologicznych (18). W randomizowanym badaniu cyfrowego treningu poznawczego wykazano, że pacjenci seropozytywni wobec *T. gondii* mieli gorszą wyjściową pamięć werbalną i poznanie społeczne, choć odnosili z treningu podobne korzyści jak osoby seronegatywne (19).

Kohorty prospektywne i przekrojowe wskazują, że pacjenci seropozytywni wobec *T. gondii* mogą wykazywać wyższe miana przeciwciał przeciwko *Toxoplasma* w pierwszym epizodzie psychozy w porównaniu z przewlekłą schizofrenią; wynik ten interpretowano jako możliwy wyraz bardziej niedawnego zakażenia lub reaktywacji w okresie zachorowania, choć sama serologia nie pozwala odróżnić tych możliwości (20,21). W innych badaniach kliniczno-kontrolnych, w tym w badaniu z 2022 r. przeprowadzonym w regionie o wysokiej częstości zakażeń, nie znaleziono wystarczających dowodów na istotny związek między utajoną toksoplazmozą a schizofrenią, lecz zwrócono też uwagę na udział dodatkowych czynników ryzyka środowiskowego, takich jak używanie substancji, status społeczno-ekonomiczny i urbanizacja (22). Łącznie te obserwacje wskazują, że status serologiczny wobec *T. gondii* może wiązać się z wybranymi cechami objawowymi, poznawczymi lub demograficznymi w niektórych próbach pacjentów. Dowody są niejednorodne i niewystarczające, by stwierdzić, że

zakażenie modyfikuje wymiary objawowe lub przebieg choroby; potrzebne są większe badania podłużne z dokładną kontrolą czynników zakłócających (15,20,21).

W przeciwieństwie do wcześniejszych doniesień w dużym badaniu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi stwierdzono, że seropozytywność wobec *T. gondii* wiązała się z niższym ogólnym nasileniem objawów psychotycznych (szczególnie u osób z czasem trwania choroby ≥10 lat), a jednocześnie z wyższym stężeniem kortyzolu we włosach (23).

Aktywacja szlaku kinureninowego i hipofunkcja receptora NMDA. Jedna z proponowanych hipotez mechanistycznych zakłada, że przewlekłe zakażenie *T. gondii* może zmieniać metabolizm szlaku kinureninowego w komórkach glejowych, potencjalnie zwiększając stężenie kwasu kinureninowego (KYNA) wpływając na sygnalizację przez NMDAR. Model ten opiera się głównie na wynikach badań eksperymentalnych oraz na odrębnych obserwacjach wskazujących na zmiany KYNA w schizofrenii; nie wykazano go jako szlaku przyczynowego u ludzi narażonych na *T. gondii*. *T. gondii* utrzymuje się w neuronach w postaci cyst z bradyzoitami, otoczonych przez aktywowane astrocyty i mikroglej. Komórki te pod wpływem interferonu-γ i innych mediatorów prozapalnych silnie zwiększają ekspresję 2,3-dioksygenazy indoloaminowej (IDO) i 2,3-dioksygenazy tryptofanowej (TDO), kierując tym samym tryptofan na szlak kinureninowy (3,4). W przełomowym badaniu na gryzoniach eksperymentalna toksoplazmoza mózgu prowadziła do ponad siedmiokrotnego wzrostu stężenia KYNA w mózgu w porównaniu z grupą kontrolną, równolegle z wyraźną astrogliozą. Podwyższone stężenia KYNA konsekwentnie opisywano również w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) i w pośmiertnej tkance mózgowej pacjentów ze schizofrenią, niezależnie od leczenia przeciwpsychotycznego. KYNA jest silnym antagonistą NMDAR (w miejscu wiązania glicyny) oraz receptorów nikotynowych α7 dla acetylocholiny, a niewielkie zwiększenie stężenia powyżej wartości fizjologicznych wystarcza do upośledzenia plastyczności kory mózgowej i hipokampa oraz pogorszenia funkcji poznawczych u gryzoni (1,24). Oprócz zwiększonego stężenia KYNA przewlekłe zakażenie *T. gondii* wydaje się zmieniać homeostazę glutaminianu poprzez obniżenie ekspresji astrocytarnego transportera glutaminianu GLT-1, co sprzyja gromadzeniu się glutaminianu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej i stresowi ekscytotoksycznemu. Łącznie zmiany te przesuwają sygnalizację glutaminianergiczną w kierunku paradoksalnego połączenia synaptycznej hipofunkcji NMDAR z pozasynaptyczną neurotoksycznością zależną od glutaminianu – zmian zgodnych z danymi z modeli schizofrenii (1). W przeglądzie z 2025 r. podkreślono kluczową rolę dysfunkcji astrocytów indukowanej przez *T. gondii* w zwiększaniu produkcji kwasu

kinureninowego, zaburzaniu sygnalizacji NMDAR i naruszaniu integralności bariery krew–mózg jako potencjalnego mechanizmu łączącego zakażenie ze schizofrenią (25).

Przewlekła toksoplazmoza wywołuje również fenotypy behawioralne i molekularne przypominające farmakologiczny antagonizm NMDAR. W niedawnym modelu mysim Masoumi i współpracownicy wykazali, że przewlekłe zakażenie *T. gondii* wywoływało zachowania przypominające schizofrenię oraz obniżenie ekspresji podjednostek NR1 i NR2A NMDAR w hipokampie i korze przedczołowej, porównywalne z ekspozycją na subanestetyczne dawki ketaminy. W tym modelu mysim sulfadiazyna z trimetoprimem częściowo normalizowała wybrane parametry molekularne i zmniejszała markery stresu oksydacyjnego, natomiast wpływ na zachowanie był niepełny. Te wyniki przedkliniczne nie dowodzą nieodwracalnych zmian w sieciach neuronalnych ani skuteczności terapeutycznej u osób ze schizofrenią (26).

Dane te wskazują, że zakażenie *T. gondii* zwiększa stężenie KYNA w mózgu i wywołuje u gryzoni fenotypy hipofunkcji NMDAR, a KYNA jest niezależnie podwyższona w PMR i mózgu pacjentów ze schizofrenią. Bezpośrednich dowodów u ludzi łączących zakażenie *T. gondii* ze zwiększonym stężeniem KYNA w OUN, a w konsekwencji z hipofunkcją NMDAR, nie przedstawiono dotąd; pełny łańcuch przyczynowy (*T. gondii* → wzrost KYNA w OUN → hipofunkcja NMDAR → schizofrenia) pozostaje hipotezą wyekstrapolowaną z równoległych, lecz w dużej mierze niezależnych strumieni danych zwierzęcych i ludzkich.

Mimikra molekularna i autoprzeciwciała. Poza modulacją metaboliczną antygeny *T. gondii* mogą bezpośrednio inicjować reakcje autoimmunologiczne skierowane przeciwko białkom neuronalnym zaangażowanym w schizofrenię, na drodze mimikry molekularnej. Lucchese przeprowadził kompleksową analizę *in silico* nakładania się peptydów między proteomem *T. gondii* a wszystkimi znanymi podjednostkami NMDAR i wykazał szerokie współdzielenie heksapeptydów, z których wiele znajduje się w eksperymentalnie zwalidowanych epitopach immunoreaktywnych. Największą gęstość wspólnych motywów stwierdzono w podjednostce GluN2D, która ulega silnej ekspresji w populacjach interneuronów kluczowych dla oscylacji gamma i integracji poznawczej. Taki stopień nakładania się peptydów stanowi wiarygodne podłoże dla reakcji krzyżowych limfocytów B i T, w których aktywacja odporności przeciwko *T. gondii* mogłaby prowadzić do powstawania przeciwciał i limfocytów T skierowanych przeciwko NMDAR i innym białkom synaptycznym. Rzeczywiście, autoprzeciwciała przeciwko NMDAR wykrywano z większą częstością w niektórych kohortach pacjentów z pierwszym epizodem psychozy lub schizofrenią w porównaniu z grupami

kontrolnymi, a eksperymentalny bierny transfer takich przeciwciał u zwierząt powoduje internalizację receptorów i zmiany zachowania (3).

Rozwijając tę koncepcję, w nowszych pracach immunoinformatycznych zidentyfikowano mimikrę epitopów limfocytów B między białkami *T. gondii* a kilkoma autoantygenami wcześniej wiązanymi ze schizofrenią, w tym enolazą gamma (ENO2), peroksydazą tarczycową (TPO), dekarboksylazą kwasu glutaminowego 65 (GAD65), kinazą serynowo-treoninową VRK2 i dehydrogenazą dihydropirymidynową (DPYD). Szczególnie wysoką identyczność sekwencji (do 65%) między białkami pasożyta a białkami ludzkimi wykazała enolaza. W pokrewnym badaniu dotyczącym białek powierzchniowych komórek istotnych dla rozwoju układu nerwowego stwierdzono znaczące nakładanie się epitopów między *T. gondii* a białkami żywiciela, takimi jak HSP90 i receptory Notch, które odgrywają kluczową rolę w rozwoju mózgu i dojrzewaniu synaps. Wyniki te wskazują na możliwość, że zakażenie *T. gondii*, zwłaszcza w okresie ciąży lub we wczesnym życiu, mogłoby indukować autoprzeciwciała u matki lub we wczesnym okresie życia żywiciela, zakłócające rozwój układu nerwowego (27,28).

Choć obserwacje te mają w dużej mierze charakter *in silico*, są zgodne z danymi klinicznymi wskazującymi, że część zaburzeń psychotycznych ma podłoże autoimmunologiczne, oraz z danymi z badań na gryzoniach, w których immunizacja matek lizatami *T. gondii* skutkowała długotrwałymi deficytami behawioralnymi i społecznymi u potomstwa. Konieczne są dalsze badania serologiczne i czynnościowe, aby określić częstość występowania i patogenność takich przeciwciał reagujących krzyżowo u pacjentów ze schizofrenią narażonych na *T. gondii* (28).

Modulacja dopaminergiczna i GABA-ergiczna. *T. gondii* może również wpływać na sygnalizację monoaminergiczną. Genom pasożyta koduje co najmniej dwie hydroksylazy aromatycznych aminokwasów (AAH1 i AAH2), zdolne do przekształcania tyrozyny w L-DOPA, prekursor dopaminy. W niektórych badaniach na przewlekle zakażonych gryzoniach opisywano zwiększone stężenie dopaminy w zakażonych regionach mózgu oraz zmiany zachowania zgodne z rozregulowaniem dopaminergicznym, w tym zmienione podejmowanie ryzyka i poszukiwanie nowości. Niemniej wyłączenie genu AAH2 (knockout) nie normalizuje wszystkich fenotypów behawioralnych ani zmian dopaminergicznych, co wskazuje, że bezpośrednia synteza L-DOPA pochodzenia pasożytniczego nie jest jedynym czynnikiem determinującym zmiany neuroprzekaźnictwa (24). Zaburzona jest również sygnalizacja GABA-ergiczna. Przewlekłe zakażenie zmienia ekspresję i rozmieszczenie dekarboksylazy kwasu glutaminowego (GAD), zwłaszcza GAD67, w interneuronach kory mózgowej i

hipokampa, upośledzając przekształcanie glutaminianu w GABA, a tym samym zaburzając równowagę pobudzenie-hamowanie. Jest to zgodne z wynikami badań pośmiertnych w schizofrenii, wskazującymi na obniżoną ekspresję GAD67 i dysfunkcję interneuronów, zwłaszcza w komórkach parwalbuminowo-dodatnich (1).

Neurozapalenie, aktywacja inflamasomu i wyczerpanie limfocytów T. Przewlekłe zakażenie *T. gondii* jest kontrolowane, lecz nie eliminowane przez układ odpornościowy, co prowadzi do utrzymującego się, niskiego stopnia zapalenia w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). W badaniach histopatologicznych na modelach gryzoni wykazano, że neurony zawierające cysty są otoczone przez aktywowane komórki mikrogleju i astrocyty, występuje w nich odkładanie składnika dopełniacza C1q, obniżenie markerów synaptycznych (PSD95, synaptofizyna) oraz utrata kolców dendrytycznych. Badania obrazowe u ludzi sugerują zmniejszenie objętości istoty szarej i zmiany mikrostrukturalne w regionach mózgu powszechnie zajmowanych w schizofrenii u osób seropozytywnych wobec *T. gondii*, choć dane są nadal ograniczone (1). W niedawnym badaniu klinicznym na dużej kohorcie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi (schizofrenia i spektrum dwubiegunowe) wykazano, że seropozytywność wobec *T. gondii* wiąże się z podwyższonym stężeniem krążącej enolazy swoistej dla neuronów (NSE), markera uszkodzenia neuronów, oraz ze zwiększonym stężeniem interleukiny-18 (IL-18), kluczowej cytokiny wytwarzanej w następstwie aktywacji inflamasomu. Dane te wskazują, że utajona toksoplazmoza może sprzyjać aktywacji odporności wrodzonej i trwającemu uszkodzeniu neuronów, zwłaszcza u osób z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi (29). Zmieniona jest także odporność nabyta. Badania eksperymentalne pokazują, że podczas przewlekłego zakażenia swoiste dla *T. gondii* limfocyty T CD8+ stopniowo nabywają fenotyp wyczerpania, charakteryzujący się wysoką ekspresją PD-1 i zmniejszoną funkcją efektorową, co upośledza kontrolę nad pasożytem i ułatwia utrzymywanie się cyst. Zablokowanie PD-1 u przewlekle zakażonych myszy przywracało funkcję limfocytów CD8+ i zmniejszało obciążenie cystami w mózgu o około 77%, czemu towarzyszyło zwiększone naciekanie mózgu przez limfocyty T CD8+ i komórki mieloidalne. Choć eksperymentów tych nie przeprowadzono na modelach schizofrenii, wskazują one potencjalny kierunek immunoterapii i wzmacniają pogląd, że przewlekła toksoplazmoza jest procesem dynamicznym, a nie stanem całkowicie bezobjawowym (1). W nowszych pracach zwrócono uwagę na komórki śródbłonka mózgu jako aktywnych uczestników neuropatogenezy zakażenia *T. gondii*, wykazując, że przechodzeniu pasożyta przez barierę krew-mózg towarzyszy zapalna aktywacja śródbłonka, która może nasilać podatność na zaburzenia psychiczne (30).

Szlaki neuroendokrynne i związane ze stresem. Ponieważ *T. gondii* zmienia u gryzoni zachowania związane ze strachem i podejmowaniem ryzyka, kilka grup badawczych sprawdzało, czy zakażenie moduluje reakcję na stres u ludzi. W dość licznym badaniu kliniczno-kontrolnym osoby ze schizofrenią seropozytywne wobec *T. gondii* wykazywały istotnie wyższe stężenia glikokortykoidów we włosach niż pacjenci seronegatywni, natomiast u zdrowych osób z grup kontrolnych nie obserwowano takiej różnicy. Stężenia glikokortykoidów w ślinie nie różniły się w zależności od statusu zakażenia, co sugeruje przewlekły, a nie ostry wpływ stresu. Ten przekrojowy wzorzec jest zgodny z modelem, w którym przewlekła utajona toksoplazmoza wiąże się z silniejszą długotrwałą aktywacją osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) swoiście w schizofrenii; przyczynowość oraz ewentualny udział w obciążeniu allostatycznym lub progresji choroby pozostają niewykazane (31). Równolegle wykazano, że status zakażenia *T. gondii* moduluje zależności między metabolitami szlaku kinureninowego a miarami neurofizjologicznymi. W badaniu oceniającym latencję odruchu wzdrygnięcia (startle) – wskaźnik zastępczy szybkości przetwarzania neuronalnego – stwierdzono, że u pacjentów ze schizofrenią seropozytywność wobec *T. gondii* wiązała się z wolniejszym początkiem i szczytem latencji odruchu wzdrygnięcia oraz ze zmienionymi zależnościami między metabolitami kinureniny (np. wyższym stężeniem tryptofanu i wyższym stosunkiem kwasu 3-hydroksyantranilowego do kwasu antranilowego) a miarami latencji. Dane te sugerują, że toksoplazmoza może wchodzić w interakcje z metabolizmem kinureniny, wpływając na przetwarzanie informacji w układzie nerwowym, czyli podstawową domenę poznawczą upośledzoną w schizofrenii (32,33).

Poza statycznymi stężeniami metabolitów zakażenie *T. gondii* wydaje się modulować funkcjonalny wpływ metabolitów szlaku kinureninowego na przetwarzanie informacji w układzie nerwowym. W połączonej próbie osób ze schizofrenią i z grupy kontrolnej osoby seropozytywne wobec *T. gondii* wykazywały wydłużone latencje początku i szczytu akustycznego odruchu wzdrygnięcia w porównaniu z uczestnikami seronegatywnymi, przy czym najsilniejsze efekty obserwowano u pacjentów ze schizofrenią. Ponadto zależności między osoczowymi metabolitami kinureniny – w tym tryptofanem, kinureniną, kwasem kinureninowym i stosunkiem kwasu 3-hydroksyantranilowego do kwasu antranilowego – a latencją odruchu wzdrygnięcia różniły się w zależności od statusu zakażenia, co sugeruje, że przewlekła toksoplazmoza zmienia sposób, w jaki aktywność szlaku kinureninowego przekłada się na wydolność neurofizjologiczną. Wyniki te stanowią poparcie *in vivo* dla modelu, w którym wywołane zakażeniem zmiany w metabolizmie kinureniny przyczyniają się do spowolnienia

przetwarzania neuronalnego i zaburzeń poznawczych u pacjentów ze schizofrenią seropozytywnych wobec *T. gondii* (32,34).

Mechanizmy łączące zakażenie *Toxoplasma gondii* ze schizofrenią mają prawdopodobnie charakter wieloczynnikowy i obejmują interakcje między aktywacją immunologiczną, zmianami metabolicznymi, rozregulowaniem neuroprzekaźnictwa i autoimmunizacją. Przewlekłe zakażenie może wywoływać utrzymujące się neurozapalenie i zależną od interferonu-γ aktywację szlaku kinureninowego, prowadzącą do zwiększonej produkcji kwasu kinureninowego i w konsekwencji do modulacji neuroprzekaźnictwa glutaminianergicznego. Równolegle mimikra molekularna między antygenami pasożyta a białkami neuronalnymi może sprzyjać powstawaniu autoprzeciwciał skierowanych przeciwko receptorom synaptycznym. Rycina 1 przedstawia proponowane szlaki patofizjologiczne łączące zakażenie *T. gondii* z dysfunkcją neuronalną oraz zaburzeniami poznawczymi i synaptycznymi związanymi ze schizofrenią.

Potencjalne biomarkery ryzyka schizofrenii w zakażeniu *T. gondii.* Standardowa serologia IgG/IgM dostarcza dowodów narażenia, lecz jest niedoskonałym wskaźnikiem zastępczym nasilenia lub aktywności zakażenia mózgu. W kilku badaniach opisywano wyższą seroprewalencję *T. gondii* i/lub wyższe miana przeciwciał w schizofrenii i dużej depresji, zwłaszcza wśród młodszych pacjentów i osób z pierwszym epizodem psychozy, choć wielkość efektów jest zróżnicowana, a niektóre kohorty nie wykazują żadnego związku. Wyższe miana u pacjentów z pierwszym epizodem w porównaniu z pacjentami przewlekle chorymi interpretowano jako odzwierciedlenie bardziej niedawnego zakażenia lub reaktywacji (21). Metody molekularne mogą uzupełniać serologię. W kohorcie pacjentów ze schizofrenią metoda nested PCR ukierunkowana na geny B1 i SAG1 *T. gondii* wykrywała DNA pasożyta we krwi pełnej odpowiednio w 68,47% i 47,82% próbek wśród osób seropozytywnych w teście ELISA, co podkreśla wartość łącznej diagnostyki serologicznej i molekularnej. Gen B1 wykazywał wyższą czułość niż SAG1. Jednak PCR z krwi nadal nie pozwala bezpośrednio ilościowo ocenić obciążenia cystami w mózgu (35).

Potencjalnym antygenowo swoistym markerem serologicznym jest białko macierzy cyst MAG1. W modelach mysich miana przeciwciał anty-MAG1 silnie korelują z liczbą cyst w mózgu ($r \approx 0,82$), co sugeruje, że w warunkach eksperymentalnych seroreaktywność wobec MAG1 może służyć jako zastępczy marker obciążenia cystami; korelacji tej nie zwalidowano u ludzi. W badaniach u ludzi przeciwciała anty-MAG1 występują tylko u części osób seropozytywnych wobec *T. gondii*, a czy odzwierciedla to obciążenie cystami lub aktywność pasożyta u ludzi, nie ustalono. Badań podłużnych odnoszących status MAG1 do zapadalności

na schizofrenię lub jej przebiegu nadal brakuje, lecz stanowią one wyraźny priorytet badawczy. Serotypowanie oparte na peptydach swoistych dla szczepów wykazało również, że zakażenie bardziej zjadliwymi szczepami *T. gondii* (np. typu I lub liniami atypowymi) wiąże się z wyższym ryzykiem ciężkich następstw neuropsychiatrycznych u potomstwa, gdy do zakażenia matki dochodzi w czasie ciąży. Czy uwzględnienie informacji o szczepie mogłoby udoskonalić oszacowania ryzyka w stosunku do binarnego statusu serologicznego, pozostaje do zbadania (1).

Wobec dowodów na nakładanie się peptydów między *T. gondii* a NMDAR i innymi antygenami neuronalnymi profilowanie autoprzeciwciał jest kluczowym elementem badań nad biomarkerami. W kilku badaniach stwierdzono zwiększoną częstość występowania autoprzeciwciał przeciwko NMDAR w surowicy lub PMR w podgrupach pacjentów z pierwszym epizodem psychozy lub przewlekłą schizofrenią, z których część jest również seropozytywna wobec *T. gondii* (36). Znaczenie kliniczne tych przeciwciał u pacjentów psychiatrycznych bez cech zapalenia OUN pozostaje jednak niejasne, a wyniki są niespójne, często ograniczone małą liczebnością prób i heterogenicznością metodologiczną (4,36).

Immunoinformatyczne wykazanie mimikry epitopów między białkami *T. gondii* a ENO2, GAD65, TPO, VRK2, DPYD oraz białkami powierzchniowymi komórek istotnymi dla rozwoju układu nerwowego, takimi jak HSP90 i receptory Notch, sugeruje szerszy panel potencjalnych biomarkerów w postaci autoprzeciwciał. Autoprzeciwciała skierowane przeciwko tym białkom mogłyby w zasadzie służyć do zdefiniowania „autoimmunologicznego podtypu schizofrenii wywołanego zakażeniem", zwłaszcza w połączeniu ze statusem serologicznym wobec *T. gondii*, genetycznymi wariantami ryzyka w genach związanych z odpornością oraz odczytami czynnościowymi (np. testami internalizacji receptora *in vitro*). Jak dotąd nie przeprowadzono jednak systematycznego profilowania tych swoistości przeciwciał w kohortach pacjentów ze schizofrenią zakażonych *T. gondii* (27,28).

W niedawnym badaniu kliniczno-kontrolnym szczegółowo analizowano neurobiologiczne i immunologiczne markery surowicze w schizofrenii w zależności od statusu *T. gondii*. Autorzy oznaczali stężenia wielu biomarkerów, w tym kalikreiny-6 (KLK6), hydrolazy C-końcowej ubikwityny L1 (UCHL1), amyloidu β1-42, neurogranuliny, przeciwzapalnej cytokiny IL-10 oraz chemokin IL-8 i MIP-1β, w czterech grupach: schizofrenia z zakażeniem *T. gondii* lub bez niego oraz zdrowe osoby z grup kontrolnych z zakażeniem lub bez niego. Choć ogólne szanse wystąpienia schizofrenii nie różniły się istotnie między osobami zakażonymi i niezakażonymi (OR 1,18; p = 0,54), pacjenci ze schizofrenią zakażeni *T. gondii* wykazywali cięższe zaburzenia poznawcze niż zakażone zdrowe osoby z

grup kontrolnych (37). Co istotne, w części biomarkerów (KLK6, UCHL1, amyloid β1-42, neurogranulina, IL-10, IL-8, MIP-1β) zmiany stężeń występowały wyłącznie między zdrowymi osobami zakażonymi *T. gondii* a zakażonymi pacjentami ze schizofrenią, ale nie między grupami niezakażonymi. Wzorzec ten jest zgodny z różnicami w neurobiologicznych korelatach schizofrenii swoistymi dla kontekstu zakażenia *T. gondii*, a nie z ogólnymi efektami samego zakażenia czy choroby, lecz ich nie dowodzi i wymaga replikacji w niezależnych kohortach. Te obserwacje przekrojowe są zgodne z odmiennymi profilami neurobiologicznymi i immunologicznymi u zakażonych pacjentów, nie dowodzą jednak, że markery te są predyktorami ryzyka schizofrenii. Jak sami autorzy zauważają w Dyskusji, żaden pojedynczy biomarker ani panel nie został zwalidowany prospektywnie jako predyktor początku schizofrenii u osób zakażonych *T. gondii*. Kilka z wymienionych markerów badano wyłącznie w projektach przekrojowych lub w pojedynczych badaniach i nie należy ich automatycznie traktować jako predyktorów ryzyka (37).

Uzupełniając te dane, w odrębnym dużym badaniu kliniczno-kontrolnym w ciężkich zaburzeniach psychicznych stwierdzono, że zakażenie *T. gondii* wiąże się ze zwiększonym stężeniem NSE i IL-18 w surowicy, co jest zgodne z aktywacją inflamasomu i uszkodzeniem neuronów. Markery te mogą wiązać się z trwającym uszkodzeniem neurozapalnym u przewlekle zakażonych pacjentów, choć na podstawie danych z badań kliniczno-kontrolnych nie można wnioskować o przyczynowości (29).

Omówione powyżej biomarkery reprezentują różne szlaki biologiczne potencjalnie zaangażowane w interakcję między zakażeniem *T. gondii* a schizofrenią. Aby ułatwić interpretację, główne potencjalne biomarkery opisywane w piśmiennictwie podsumowano w Tabeli 1. Tabela obejmuje markery serologiczne zakażenia, autoprzeciwciała związane z zakażeniem, metabolity szlaku kinureninowego, markery uszkodzenia neuronów i aktywacji komórek glejowych, mediatory immunologiczne i zapalne oraz wskaźniki neuroendokrynne. Łącznie markery te odzwierciedlają wiele mechanizmów, które mogą łączyć przewlekłe zakażenie *T. gondii* ze zmianami neurobiologicznymi istotnymi dla schizofrenii, w tym obciążenie pasożytem, autoimmunizację wynikającą z mimikry molekularnej, rozregulowanie neuroprzekaźnictwa glutaminianergicznego, neurozapalenie, uszkodzenie neuronów i aktywację osi stresu.

Dowody interwencyjne i leki przeciwtoksoplazmowe. Należy podkreślić, że poprawy objawowej po leczeniu antybiotykami w schizofrenii nie można samej w sobie interpretować jako dowodu, że leczenie zakażenia *T. gondii* łagodzi objawy psychotyczne. Antybiotyki, takie jak minocyklina i azytromycyna, mają właściwości przeciwzapalne, immunomodulujące i

neuroprotekcyjne, niezależne od jakiegokolwiek działania przeciwpasożytniczego, a każdy z tych mechanizmów mógłby w wiarygodny sposób tłumaczyć obserwowaną korzyść kliniczną (38-40). Wykazanie związku przyczynowego swoiście z *T. gondii* wymagałoby badań wykazujących interakcję między odpowiedzią na leczenie a wyjściowym statusem serologicznym wobec *T. gondii*, obciążeniem pasożytem lub jego aktywnością albo innym biomarkerem swoistym dla zakażenia – na przykład większą poprawę u pacjentów seropozytywnych niż seronegatywnych lub korelację między mianem przeciwciał a odpowiedzią na leczenie. W razie braku takich analiz stratyfikowanych lub analiz interakcji omawiane poniżej dowody interwencyjne należy uznać za zgodne z mechanizmem terapeutycznym swoistym dla *Toxoplasma*, lecz nie potwierdzające go. Choć większość dowodów ma charakter obserwacyjny, niewielka liczba randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) i analiz wtórnych sprawdzała, czy antybiotyki o działaniu przeciwtoksoplazmowym mogą poprawiać wyniki w zaburzeniach ze spektrum schizofrenii. We wczesnym badaniu RCT z podwójnie ślepą próbą dotyczącym trimetoprimu jako leczenia uzupełniającego do leków przeciwpsychotycznych sugerowano umiarkowaną, lecz niewystarczająco solidną poprawę wyników w skalach nasilenia objawów w grupie aktywnej, jednak badanie to było ograniczone niewielką liczebnością próby i brakiem stratyfikacji według statusu serologicznego wobec *T. gondii* (41).

W niedawnym przeglądzie systematycznym i metaanalizie zidentyfikowano 13 badań RCT i kilka badań obserwacyjnych oceniających antybiotyki, takie jak minocyklina, azytromycyna i pochodne artemizyniny, w schizofrenii lub zaburzeniu schizoafektywnym. Analizy łączne wykazały niewielkie, lecz statystycznie istotne zmniejszenie ogólnego nasilenia objawów w Skali Zespołów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS) po dołączeniu antybiotyku (standaryzowana różnica średnich około −0,3), a w niektórych badaniach odnotowano także poprawę w zakresie objawów negatywnych i funkcji poznawczych, szczególnie w przypadku minocykliny. Heterogeniczność była jednak wysoka, większość badań nie kwalifikowała ani nie stratyfikowała uczestników na podstawie zakażenia *T. gondii*, a potencjalne nieswoiste działanie przeciwzapalne lub neuroprotekcyjne antybiotyków utrudnia interpretację przyczynową. Obecnie dostępne dane interwencyjne są zgodne z bezpośrednią korzyścią terapeutyczną wynikającą z oddziaływania na *T. gondii* w schizofrenii, lecz jej nie dowodzą; przyszłe badania RCT powinny koncentrować się wyłącznie na podgrupach seropozytywnych lub zdefiniowanych za pomocą biomarkerów (7,42).

Obecnie żadnej interwencji przeciwpasożytniczej, immunomodulującej, ukierunkowanej na szlak kinureninowy ani związanej z PD-1 nie można zalecać w schizofrenii na

podstawie statusu serologicznego wobec *T. gondii* ani proponowanych biomarkerów. Dostępne dowody mają charakter głównie eksperymentalny, pośredni lub pochodzą z badań, które nie zostały zaprojektowane do oceny efektu terapeutycznego swoistego dla *T. gondii*.

DYSKUSJA

Wyłaniający się z badań eksperymentalnych, klinicznych i *in silico* obraz wskazuje, że *T. gondii* nie działa jako pojedyncza dominująca przyczyna schizofrenii, lecz raczej jako wieloaspektowy modyfikator ryzyka u osób podatnych. Przewlekłe zakażenie mózgu tworzy mikrośrodowisko charakteryzujące się (i) utrzymującym się, niskiego stopnia stanem zapalnym i aktywacją odporności wrodzonej; (ii) zależną od astrocytów aktywacją szlaku kinureninowego i nadprodukcją KYNA; (iii) zmianami w homeostazie glutaminianu i GABA oraz, w mniejszym stopniu, w sygnalizacji dopaminergicznej; a także (iv) potencjalną autoimmunizacją przeciwko NMDAR i innym białkom neuronalnym na drodze mimikry molekularnej (3,29). Procesy te ściśle odpowiadają kilku ugruntowanym motywom patofizjologicznym schizofrenii, w tym hipofunkcji NMDAR, dysfunkcji interneuronów, zaburzonej równowadze pobudzenie-hamowanie, neurozapaleniu i utracie synaps. Zbieżność mechanizmów nadaje biologiczną wiarygodność obserwacjom epidemiologicznym łączącym narażenie na *T. gondii* ze zwiększonym ryzykiem schizofrenii, zwłaszcza gdy do zakażenia dochodzi prenatalnie lub w okresie dojrzewania mózgu w adolescencji (2,28).

Z perspektywy klinicznej kluczowe pytanie nie dotyczy tego, czy zakażenie *T. gondii* wiąże się ze schizofrenią na poziomie populacyjnym, lecz tego, czy biomarkery związane z zakażeniem mogą identyfikować osoby szczególnie wysokiego ryzyka lub wyodrębniać mechanistycznie odrębne podtypy zaburzenia. Dostępne dane wskazują na kilka obiecujących, choć dotąd niezwalidowanych domen biomarkerów.

Zaawansowana serologia, obejmująca MAG1 i serotypowanie, może pozwalać na wyodrębnienie osób z dużym obciążeniem cystami neuronalnymi i zakażeniem bardziej zjadliwymi szczepami, co w wiarygodny sposób zwiększa ryzyko neuropsychiatryczne (1). Ponadto panele autoprzeciwciał przeciwko NMDAR, ENO2, GAD65 i białkom powierzchniowym komórek istotnym dla rozwoju układu nerwowego mogłyby identyfikować „autoimmunologiczną podgrupę wywołaną zakażeniem", w której korzystna mogłaby być immunoterapia (27). Oprócz autoimmunizacji profile metabolitów kinureniny w osoczu lub PMR mogłyby służyć zarówno jako markery mechanistyczne, jak i jako odczyty farmakodynamiczne dla interwencji ukierunkowanych na oś kinurenina-NMDA (32). Markery uszkodzenia neuronów i neurozapalenia, takie jak NSE, IL-18, KLK6, UCHL1, neurogranina,

amyloid β1-42, IL-10, IL-8 i MIP-1β, dają wgląd w trwające procesy neurodegeneracyjne i immunologiczne, które wydają się szczególnie rozregulowane u pacjentów ze schizofrenią zakażonych *T. gondii* (29,37).

Obecnie żaden pojedynczy biomarker ani panel nie został zwalidowany prospektywnie jako predyktor początku schizofrenii u osób zakażonych *T. gondii*. Niemniej spójny wzorzec, w którym *T. gondii* modyfikuje zależność między tymi markerami a wynikami klinicznymi lub poznawczymi, przemawia za podejściem stratyfikacyjnym; zamiast przewidywać schizofrenię wyłącznie na podstawie statusu zakażenia, można by przewidywać przebieg, profil objawów i odpowiedź na leczenie u osób już chorych na podstawie zintegrowanych sygnatur biomarkerów. Te spostrzeżenia mechanistyczne sugerują kilka potencjalnych strategii terapeutycznych, takich jak leczenie przeciwpasożytnicze i immunoterapia. Choć istnieją ograniczone, lecz intrygujące dowody z modeli zwierzęcych, że środki takie jak sulfadiazyna z trimetoprimem mogą częściowo normalizować ekspresję podjednostek NMDAR, a blokada PD-1 zmniejsza obciążenie cystami w mózgu, podejścia te niosą ryzyko autoimmunizacji i wymagają starannie zaplanowanych, etycznych badań z udziałem ludzi (1,26).

Jednak kilka istotnych ograniczeń nakazuje ostrożność w interpretacji dotychczasowego piśmiennictwa (44). Większość badań epidemiologicznych ma charakter przekrojowy i opiera się na serologii z pojedynczego punktu czasowego, która nie pozwala odróżnić zakażenia niedawnego od dawnego. Wiele spostrzeżeń mechanistycznych pochodzi z modeli gryzoni z zastosowaniem wysokich dawek pasożyta, które mogą nie odzwierciedlać typowego narażenia u ludzi, a heterogeniczność kryteriów diagnostycznych lub statusu leczenia przeciwpsychotycznego utrudnia porównania kliniczne. Ponadto badania biomarkerów często obejmują niewielkie próby i wielokrotne porównania bez korekty, co zwiększa ryzyko wyników fałszywie dodatnich. Wreszcie analizy mimikry *in silico* wymagają walidacji eksperymentalnej, aby potwierdzić, że przewidywane nakładanie się epitopów przekłada się na patogenną autoimmunizację *in vivo*.

WNIOSKI

Dotychczasowe dowody potwierdzają związek epidemiologiczny między seropozytywnością wobec *Toxoplasma gondii* a schizofrenią, lecz nie dowodzą, że zakażenie *T. gondii* powoduje schizofrenię ani że wyznacza klinicznie odrębny podtyp choroby. Związek ten jest niejednorodny w różnych populacjach i może zależeć od zróżnicowania metod serologicznych, projektu badań, czynników społeczno-ekonomicznych i środowiskowych,

używania substancji, otyłości, urbanizacji, ekspozycji na leki przeciwpsychotyczne oraz innych źródeł rezydualnych czynników zakłócających.

Badania eksperymentalne na zwierzętach, prace *in vitro*, pośrednie wyniki dotyczące biomarkerów i analizy obliczeniowe dostarczyły biologicznie wiarygodnych hipotez dotyczących aktywacji neuroimmunologicznej, metabolizmu szlaku kinureninowego, sygnalizacji glutaminianergicznej i GABA-ergicznej, regulacji osi stresu oraz mimikry molekularnej. Bezpośrednie dowody u ludzi łączące narażenie na *T. gondii* z tymi szlakami, a następnie z początkiem, przebiegiem lub odpowiedzią na leczenie schizofrenii, pozostają jednak ograniczone. W szczególności przeciwciał IgM przeciwko *T. gondii* nie należy interpretować w oderwaniu od innych danych jako dowodu niedawnego zakażenia, reaktywacji lub aktywnego zakażenia OUN, natomiast nakładanie się peptydów i przewidywane podobieństwo epitopów nie dowodzą patogennej autoimmunizacji.

Potencjalne miary, w tym udoskonalona serologia, odpowiedzi związane ze szczepem, metabolity kinureniny, profile autoprzeciwciał, mediatory zapalne, markery uszkodzenia neuronów i wskaźniki neuroendokrynne, pozostają eksploracyjne. Żaden biomarker ani panel biomarkerów nie został zwalidowany prospektywnie w celu przewidywania ryzyka schizofrenii, wyodrębniania klinicznie istotnych podgrup ani kierowania spersonalizowanym leczeniem w populacjach narażonych na *T. gondii*.

Przyszłe badania powinny priorytetowo traktować dobrze zaprojektowane pod względem mocy statystycznej podłużne kohorty ludzkie, wykorzystujące powtarzaną i ustandaryzowaną ocenę zakażenia, staranną kontrolę czynników zakłócających oraz z góry zdefiniowane wielowymiarowe punkty końcowe. Prace eksperymentalne powinny weryfikować proponowane szlaki w modelach o wyraźnym znaczeniu translacyjnym, natomiast badania interwencyjne w klinice powinny unikać zakładania efektu terapeutycznego swoistego dla *T. gondii* bez dowodów stratyfikowanych pod względem zakażenia. Zanim proponowane mechanizmy lub potencjalne biomarkery będą mogły wspierać decyzje kliniczne w schizofrenii, konieczna jest bardziej rygorystyczna baza dowodowa.

Skróty:
3-HAA:AA – stosunek kwasu 3-hydroksyantranilowego do kwasu antranilowego
Aβ1-42 – amyloid β1-42
DPYD – dehydrogenaza dihydropirymidynowa
ENO2 – enolaza gamma (zwana także enolazą swoistą dla neuronów, NSE)
GAD65 – dekarboksylaza kwasu glutaminowego 65

GLT-1 – transporter glutaminianu-1

HSP90 – białko szoku cieplnego 90

IL – interleukina

KAT II – aminotransferaza kinureniny II (Ryc.1)

KLK6 – kalikreina-6

KYNA – kwas kinureninowy

MAG1 – antygen macierzy 1

MIP-1β – białko zapalne makrofagów 1β

NMDAR – receptor N-metylo-D-asparaginianowy

NSE – enolaza swoista dla neuronów

TPO – peroksydaza tarczycowa

UCHL1 – hydrolaza C-końcowa ubikwityny L1

VRK2 – kinaza 2 związana z wirusem krowianki

PIŚMIENNICTWO

1. Xiao J, Prandovszky E, Kannan G, Pletnikov MV, Dickerson F, Severance EG, et al. Toxoplasma gondii: Biological Parameters of the Connection to Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 2018 Aug 20;44(5):983–92. doi:10.1093/schbul/sby082
2. Al-Hussainy NH, Al-saedi AM, Al-lehaibi JH, Al-lehaibi YA, Al-Sehli YM, Afifi MA. Serological evidences link toxoplasmosis with schizophrenia and major depression disorder. Journal of Microscopy and Ultrastructure. 2015 Sep;3(3):148–53. doi:10.1016/j.jmau.2015.03.006
3. Schwarcz R, Hunter CA. Toxoplasma gondii and Schizophrenia: Linkage Through Astrocyte-Derived Kynurenic Acid? Schizophrenia Bulletin. 2007 Mar 19;33(3):652–3. doi:10.1093/schbul/sbm030
4. Lucchese G. From Toxoplasmosis to Schizophrenia via NMDA Dysfunction: Peptide Overlap between Toxoplasma gondii and N-Methyl-d-Aspartate Receptors As a Potential Mechanistic Link. Front Psychiatry. 2017 Mar 15;8. doi:10.3389/fpsyt.2017.00037
5. Sutterland AL, Fond G, Kuin A, Koeter MWJ, Lutter R, Van Gool T, et al. Beyond the association. *T oxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2015 Sep;132(3):161–79. doi:10.1111/acps.12423

6. Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. Antibodies to Toxoplasma gondii in Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis. Schizophrenia Bulletin. 2007 Mar 19;33(3):729–36. doi:10.1093/schbul/sbl050
7. Contopoulos-Ioannidis DG, Gianniki M, Ai-Nhi Truong A, Montoya JG. Toxoplasmosis and Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence and Associations and Future Directions. PRCP. 2022 Jun;4(2):48–60. doi:10.1176/appi.prcp.20210041
8. Monroe JM, Buckley PF, Miller BJ. Meta-Analysis of Anti- Toxoplasma gondii IgM Antibodies in Acute Psychosis. Schizophrenia Bulletin. 2015 Jul 1;41(4):989–98. doi:10.1093/schbul/sbu159
9. Yolken R, Torrey EF, Dickerson F. Evidence of increased exposure to Toxoplasma gondii in individuals with recent onset psychosis but not with established schizophrenia. Taylan Ozkan A, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Nov 6;11(11):e0006040. doi:10.1371/journal.pntd.0006040
10. Gutiérrez-Fernández J, Luna Del Castillo JDD, Carrillo-Ávila JA, Gutiérrez B, Cervilla J, Sorlózano-Puerto A, et al. Different presence of Chlamydia pneumoniae, herpes simplex virus type 1, human herpes virus 6, and Toxoplasma gondii in schizophrenia: meta-analysis and analytical study. NDT. 2015 Mar;843. doi:10.2147/NDT.S79285
11. Yang L, Wang B, Yang Z, Zheng S, Xin Z, Wu S, et al. Toxoplasma gondii infection positively associated with schizophrenia: Evidences from UK Biobank cohort and case-controlled studies. Journal of Psychiatric Research. 2024;175:243–50. doi:https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.05.025
12. Oncu-Oner T, Can S. Meta-analysis of the relationship between Toxoplasma gondii and schizophrenia.
13. Flegr J, Horáček J. Negative Effects of Latent Toxoplasmosis on Mental Health. Front Psychiatry. 2020 Feb 18;10:1012. doi:10.3389/fpsyt.2019.01012
14. Montazeri M, Moradi E, Moosazadeh M, Hosseini SH, Fakhar M. Relationship between Toxoplasma gondii infection and psychiatric disorders in Iran: A systematic review with meta-analysis. Liu C, editor. PLoS ONE. 2023 Aug 8;18(8):e0284954. doi:10.1371/journal.pone.0284954
15. Sutterland AL, Mounir DA, Ribbens JJ, Kuiper B, Van Gool T, De Haan L. Toxoplasma gondii Infection and Clinical Characteristics of Patients With Schizophrenia: A

Systematic Review and Meta-analysis. Schizophrenia Bulletin Open. 2020 Jan 1;1(1):sgaa042. doi:10.1093/schizbullopen/sgaa042

16. Grabowski J, Waszak PM, Przybylak M, Bidzan L. Clinical and demographic features of acutely hospitalised schizophrenia patients according to Toxoplasma gondii serostatus. Eur J Trans Clin Med. 2023 May 4;6(1):14–24. doi:10.31373/ejtcm/162759
17. Veleva I, Stoychev K, Stoimenova-Popova M, Stoyanov L, Mineva-Dimitrova E, Angelov I. Toxoplasma gondii seropositivity and cognitive function in adults with schizophrenia. Schizophrenia Research: Cognition. 2022 Dec;30:100269. doi:10.1016/j.scog.2022.100269
18. Alvim PHP, Cavalari VC, Bianchini AJ, Frizon GF, Ferreira GM, Savian HFH, et al. Toxoplasmosis infection and schizophrenia: Elevated IgM reactivity index as a predictor of symptom worsening in chronic schizophrenia. Schizophrenia Research. 2025;278:20–5. doi:https://doi.org/10.1016/j.schres.2025.03.008
19. Guimarães AL, Richer Araujo Coelho D, Scoriels L, Mambrini J, Ribeiro Do Valle Antonelli L, Henriques P, et al. Effects of Toxoplasma gondii infection on cognition, symptoms, and response to digital cognitive training in schizophrenia. Schizophr. 2022 Nov 25;8(1):104. doi:10.1038/s41537-022-00292-2
20. Dickerson F, Boronow J, Stallings C, Origoni A, Yolken R. Toxoplasma gondii in Individuals With Schizophrenia: Association With Clinical and Demographic Factors and With Mortality. Schizophrenia Bulletin. 2007 Mar 19;33(3):737–40. doi:10.1093/schbul/sbm005
21. Hinze-Selch D, Daubener W, Eggert L, Erdag S, Stoltenberg R, Wilms S. A Controlled Prospective Study of Toxoplasma gondii Infection in Individuals With Schizophrenia: Beyond Seroprevalence. Schizophrenia Bulletin. 2007 Mar 19;33(3):782–8. doi:10.1093/schbul/sbm010
22. Ademe M, Kebede T, Teferra S, Alemayehu M, Girma F, Abebe T. Is latent Toxoplasma gondii infection associated with the occurrence of schizophrenia? A case-control study. Foroutan M, editor. PLoS ONE. 2022 Jun 23;17(6):e0270377. doi:10.1371/journal.pone.0270377
23. Andreou D, Steen NE, Jørgensen KN, Nerland S, Ueland T, Wortinger LA, et al. Toxoplasma gondii associated with psychotic symptom load and cortisol in severe mental illness. Schizophr. 2025 May 26;11(1):80. doi:10.1038/s41537-025-00630-0

24. Kannan G, Pletnikov MV. Toxoplasma Gondii and Cognitive Deficits in Schizophrenia: An Animal Model Perspective. Schizophrenia Bulletin. 2012 Nov 1;38(6):1155–61. doi:10.1093/schbul/sbs079
25. Everett A, Elsheikha HM. Neuroinflammation and schizophrenia: The role of Toxoplasma gondii infection and astrocytic dysfunction. Journal of Neuroimmunology. 2025;403:578588. doi:https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2025.578588
26. Masoumi S, Youssefi M, Shojaei S. Exploring the interplay of chronic toxoplasmosis and NMDAR dysfunction: Insights into schizophrenia-like behaviors and therapeutic potential. Open Vet J. 2024;14(7):1634. doi:10.5455/OVJ.2024.v14.i7.13
27. Cano JF, Bernal-Valencia MA, Vargas-Acevedo P, Mejía-Salgado G, Sánchez A, Correa-Jiménez O, et al. Molecular Mimicry Between Toxoplasma gondii B-Cell Epitopes and Human Antigens Related to Schizophrenia: An In Silico Approach. IJMS. 2025 Oct 23;26(21):10321. doi:10.3390/ijms262110321
28. Meza-Sosa KF, Valle-Garcia D, González-Conchillos H, Blanco-Ayala T, Salazar A, Flores I, et al. Molecular Mimicry between Toxoplasma gondii B-Cell Epitopes and Neurodevelopmental Proteins: An Immunoinformatic Approach. Biomolecules. 2024 Aug 1;14(8):933. doi:10.3390/biom14080933
29. Andreou D, Steen NE, Mørch-Johnsen L, Jørgensen KN, Wortinger LA, Barth C, et al. Toxoplasma gondii infection associated with inflammasome activation and neuronal injury. Sci Rep. 2024 Mar 4;14(1):5327. doi:10.1038/s41598-024-55887-9
30. Cavalari VC, Cardoso Garcia LF, Massuda R, Albrecht L. Toxoplasma gondii, endothelial cells and schizophrenia: is it just a barrier matter? Front Cell Infect Microbiol. 2025 Apr 10;15:1468936. doi:10.3389/fcimb.2025.1468936
31. Beaumont E, Brodeur J, Thomas F, Dujon AM, and Consortium Signature, Lupien SJ. Toxoplasma gondii infection in people with schizophrenia is related to higher hair glucocorticoid levels. Front Psychiatry. 2024 Feb 16;15:1286135. doi:10.3389/fpsyt.2024.1286135
32. Pearce BD, Massa N, Goldsmith DR, Gandhi ZH, Hankus A, Alrohaibani A, et al. Toxoplasma gondii Effects on the Relationship of Kynurenine Pathway Metabolites to Acoustic Startle Latency in Schizophrenia vs. Control Subjects. Front Psychiatry. 2020 Nov 20;11:552743. doi:10.3389/fpsyt.2020.552743
33. El-Gebaly N, Abd-Eltawab M, Hamed A, Mahfouz N, Adel S, Mahfoz A, et al. Insights into the interplay of latent toxoplasmosis, testosterone, cortisol and oxidative stress in

screened schizophrenic patients in Egypt. Parasitologists United Journal. 2019 Aug 1;12(2):102–9. doi:10.21608/puj.2019.11819.1040

34. Pearce BD, Hubbard S, Rivera HN, Wilkins PP, Fisch MC, Hopkins MH, et al. Toxoplasma gondii exposure affects neural processing speed as measured by acoustic startle latency in schizophrenia and controls. Schizophrenia Research. 2013 Oct;150(1):258–61. doi:10.1016/j.schres.2013.07.028
35. Ebrahimzadeh A, Shahraki MK, Mohammadi A. Serological and molecular diagnosis of Toxoplasma gondii in patients with schizophrenia. J Parasit Dis. 2018 Jun;42(2):177–81. doi:10.1007/s12639-018-0979-x
36. Hansen N. NMDAR autoantibodies in psychiatric disease - An immunopsychiatric continuum and potential predisposition for disease pathogenesis. Journal of Translational Autoimmunity. 2022;5:100165. doi:10.1016/j.jtauto.2022.100165
37. Abramova O, Zorkina Y, Goncharov D, Abbazova E, Baranets M, Berdalin A, et al. Association of neurobiological and immune serum biomarkers with Toxoplasma gondii infection in patients with schizophrenia. Parasitol Res. 2025 May;124(5):53. doi:10.1007/s00436-025-08498-w
38. Zhang B, Kopper TJ, Liu X, Cui Z, Van Lanen SG, Gensel JC. Macrolide derivatives reduce proinflammatory macrophage activation and macrophage-mediated neurotoxicity. CNS Neurosci Ther. 2019 May;25(5):591–600. doi:10.1111/cns.13092
39. Panizzutti B, Skvarc D, Lin S, Croce S, Meehan A, Bortolasci CC, et al. Minocycline as Treatment for Psychiatric and Neurological Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. IJMS. 2023 Mar 9;24(6):5250. doi:10.3390/ijms24065250
40. Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Gálvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic. British J Pharmacology. 2013 May;169(2):337–52. doi:10.1111/bph.12139
41. Shibre T, Alem A, Abdulahi A, Araya M, Beyero T, Medhin G, et al. Trimethoprim as Adjuvant Treatment in Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. Schizophrenia Bulletin. 2010 Jul 1;36(4):846–51. doi:10.1093/schbul/sbn191
42. Cano JF, Galindo-Pita S, Sarmiento AF, Méndez D, Briceño B, Mejía-Salgado G, et al. Efficacy of Anti-Toxoplasma Medications in Symptom Severity and Cognition in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder: Systematic Review and Meta-analysis. Brazilian Journal of Psychiatry. 2025. doi:10.47626/1516-4446-2025-4185
43. Xiao J, Buka SL, Cannon TD, Suzuki Y, Viscidi RP, Torrey EF, et al. Serological pattern consistent with infection with type I Toxoplasma gondii in mothers and risk of psychosis

among adult offspring. Microbes and Infection. 2009 Nov;11(13):1011–8. doi:10.1016/j.micinf.2009.07.007

44. Zhu Yiting. Research Progress on the Association between Schizophrenia and *Toxoplasma gondii* Infection. Biomedical and Environmental Sciences. 2024;37(6):647. doi:10.3967/bes2024.071

Received: 31.03.2026
Accepted for publication: 13.11.2026
Otrzymano: 31.03.2026 r.
Zaakceptowano do publikacji: 13.11.2026 r.

Address for correspondence:
Adres do korespondencji:
Nikodem Świderski
Faculty of Medicine, Medical University of Silesia
Email: nikodem.swiderski1@gmail.com