LÍVIA CLEMENTE MOTTA TEIXEIRA

**Influência da ausência da melatonina maternal durante a
gestação e lactação sobre a neurogênese e sobre o desenvolvimento
somático e sensório-motor da prole.**

Tese apresentada ao Departamento de Fisiologia e
Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas da
Universidade de São Paulo, para obtenção de título de
Doutora em Ciências

São Paulo

2019

LÍVIA CLEMENTE MOTTA TEIXEIRA

**Influência da ausência da melatonina maternal durante a
gestação e lactação sobre a neurogênese e sobre o desenvolvimento
somático e sensório-motor da prole.**

(Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível na Secretaria de Pós-graduação que aloja o Programa de Pós-Graduação)

Tese apresentada ao Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção de título de Doutora em Ciências

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof. Dr. José Cipolla Neto

São Paulo

2019

RESUMO

MOTTA-TEIXEIRA, L.C. Universidade de São Paulo, 2019. **Influência da ausência da melatonina materna durante a gestação e lactação sobre a neurogênese e sobre o desenvolvimento somático e sensório-motor da prole.** Orientador: José Cipolla Neto

A sociedade atual envolve várias situações sociais (trabalho noturno/turno), que levam a alteração dos ritmos circadianos e/ou reduzem os níveis de melatonina e vêm sendo associadas a uma maior incidência de câncer e distúrbios metabólicos. A ruptura do ciclo claro-escuro induzida pelo trabalho noturno durante a gestação e lactação tem sido considerada um importante indutor de alterações da programação fetal da prole levando a alterações metabólicas. Nesse trabalho buscamos compreender o papel da melatonina materna sobre a programação do cérebro, metabolismo energético e comportamento. Para isso avaliamos os efeitos da ausência de melatonina materna durante a gestação e lactação (MMD) e sua reposição terapêutica sobre o desenvolvimento somático, físico e neurocomportamental da prole e seus efeitos de longo prazo no aprendizado dependente do hipocampo, alterações na neurogênese adulta e repercussões metabólicas. Neste estudo demonstramos que a MMD leva a atrasos da maturação física (desdobramento do pavilhão auditivo, aparecimento de pelos, irrupção de incisivos superiores, abertura dos olhos, descida dos testículos) e maturação tardia dos reflexos (preensão palmar, aversão ao precipício, reação de aceleração e andar adulto) na prole masculina. Não houve atraso no surgimento dessas características na prole feminina. Não foram encontradas diferenças na neurogênese pós-natal e em parâmetros metabólicos. Na idade adulta as proles provenientes de ratas pinealectomizadas (PINX) apresentaram aumento do comportamento do tipo-ansioso. A prole masculina apresentou ainda déficits de aprendizagem espacial na tarefa do labirinto aquático de Morris e esses déficits se correlacionam com mudanças no número de células proliferativas no hipocampo. Avaliamos os efeitos a longo prazo do MMD no metabolismo da prole e funções emocionais e cognitivas, questionando se os déficits comportamentais e mudanças no processo de neurogênese observados estavam associados a neuroinflamação e alterações metabólicas na prole masculina. Demostramos que a prole adulta proveniente de mães PINX apresentaram aumento do peso corporal, glicemia de jejum e resistência à insulina aos três meses de idade. Estes animais também exibiram prejuízo na tarefa de reconhecimento de objeto, aumento do comportamento tipo-ansioso e alterações mitocondriais. Em contrapartida, os animais PINX+MEL-F1 exibiram aumento de proliferação celular, sobrevivência de novos neurônios hipocampais, redução de comportamento do tipo-ansioso e melhor performance nas tarefas dependentes do hipocampo. A MMD não induziu neuroinflamação e alterações nas proteínas relacionadas à ativação da micróglia. Estes efeitos de programação da MMD desaparecem com a reposição de melatonina durante a gravidez e lactação. Nossos dados demonstram de forma inédita que a ausência de melatonina materna durante gestação e lactação afeta os mecanismos de programação do cérebro responsáveis pelo desenvolvimento neurológico ideal, com consequências a longo prazo para as funções hipocampais e afeta a programação do metabolismo energético.

Palavras-chave: melatonina, programação fetal, hipocampo, neurogênese adulta, metabolismo energético

ABSTRACT

MOTTA-TEIXEIRA, L.C. University of São Paulo, 2019. **Effects of the absence of maternal pineal melatonin during pregnancy and lactation offspring neurogenesis, physical growth, neurodevelopment, and behavior.** Advisor: José Cipolla Neto

Modern life involves several social situations as artificial light illumination at night and night/shift work that disrupt maternal circadian rhythms and/or reduce maternal melatonin and have been associated with an increased risk of cancer and metabolic disturbances. Maternal melatonin provides photoperiodic information to the fetus and thus influences the regulation and timing of the offspring's internal rhythms and preparation for extra-uterine development. To unveil the contribution of maternal melatonin during gestation on lactation on the programming of brain and behavior, we assessed the effects of the absence of maternal melatonin during gestation and lactation (MMD) and its therapeutic replacement on the offspring neurodevelopment and cognition. To study this, we used a model of gestational hypomelatoninemia during pregnancy and lactation resulting from a surgical pinealectomy (PINX) that coincides with in utero and postnatal hippocampal development. We studied if MMD alters the somatic, physical growth and neurobehavioral development of offspring and adult hippocampal-dependent learning, and questioned if these cognitive impairments were associated with changes in the proliferation of new cell and immature neurons. We demonstrated that MMD significantly delayed male offspring's onset of fur development, pinna detachment, eyes opening, the eruption of superior incisor teeth, testis descent and the time of maturation of palmar grasp, righting reflex, free-fall righting and walking. Conversely, female offspring neurodevelopment was not affected, later on, male offspring show that MMD was able to disrupt both spatial reference and working memory in the Morris Water Maze paradigm and these deficits correlate with changes in the number of proliferative cells in the hippocampus. We further address the long-term effects of MMD on the offspring metabolism and emotional and cognitive functions, questioning if the behavioral deficits and changes in adult neurogenesis process observed were associated with neuroinflammation and metabolic alterations in males. We have shown that adult offspring born of MMD dams had increased body weight, increased fasting glycemia, and insulin resistance at three months of age. These animals also exhibited object recognition impairments and increased anxiety-like behavior and mitochondrial alterations. Contrary, PINX+MEL-F1 exhibited increased proliferation and survival of hippocampal novel neurons, reduction of increased anxiety-like behavior and improvements in hippocampal-dependent learning. MMD does not induce neuroinflammation in adult hippocampus and hypothalamus and no changes in microglia related proteins. These programming effects from MMD disappear with the appropriate schedule of melatonin replacement therapy during pregnancy and lactation. We provide the first evidence showing that maternal melatonin deprivation during gestation affects fetal brain programming mechanisms responsible for the optimal neurodevelopment with long-term

consequences to hippocampus functions and affects energy metabolism programming.

Keywords: melatonin, fetal programming, hippocampus, adult neurogenesis, energy metabolism.

1. INTRODUÇÃO

Ao longo de toda a vida de um indivíduo, os fatores ambientais desempenham um papel importante para o seu estado de saúde. Diversos estudos em humanos e roedores indicam que condições ambientais estressantes durante períodos críticos do desenvolvimento aumentam a predisposição para doenças crônicas tardiamente na vida. A premissa deste conceito, conhecido como a **hipótese da origem fetal das doenças do adulto ou programação fetal**, é que o feto interage dinamicamente com o meio, ou seja, a capacidade de um genótipo poder originar diferentes estados morfológicos ou fisiológicos em resposta a diferentes condições ambientais (1-3).

O termo **programação** é utilizado para descrever o processo pelo qual um estímulo ou insulto, quando aplicado em **períodos críticos de desenvolvimento**, produz efeitos permanentes sobre a estrutura e função celular, tecidual e/ou de órgãos e sistemas (Fig. 1) (4). Essa adaptação metabólica visa adquirir vantagem de sobrevivência no futuro, através dos sinais hormonais maternos **o feto é capaz de prever o ambiente no qual crescerá**. Se a previsão for correta, as adaptações são apropriadas e vantajosas. Caso contrário, há um risco aumentado de desenvolvimento de doenças metabólicas na vida adulta, tais como a obesidade e diabetes mellitus e distúrbios neuropsiquiátricos (2, 4-7).

Na ontogênese do sistema nervoso de mamíferos existem dois períodos críticos de vulnerabilidade a modificações ambientais e insultos: o período **pré-natal e imediatamente pós-natal**, quando processos essenciais e estruturas são estabelecidos e a influência de fatores externos é máxima. O período pré-natal caracteriza-se pela expansão de células precursoras que passam por uma série de processos que incluem proliferação, diferenciação, neurogênese, gliogênese, e migração que são orquestrados por mecanismos genéticos. Concomitantemente, alguns processos se estendem até o período pós-natal; como a mielinização, sinaptogênese, arborização dendrítica, crescimento axonal e maturação da neurotransmissão (8).

Figura 1. Mecanismos de programação fetal e pós-natal

O ambiente fetal e imediatamente pós-natal é afetado pelas condições do ambiente materno (nutrição, estresse e desreguladores endócrinos). Isso pode resultar em restrição de crescimento fetal e adaptação para a sobrevivência, levando a: (1) alterações na composição celular através de modificações na proliferação/diferenciação; (2) alterações epigenéticas: metilação do DNA, modificações de histonas e ação de RNAs não codificadores; (3) modificações em órgãos/funções metabólicas

O processo de desenvolvimento neural de roedores é distinto do homem (Figura 2). Em humanos grande parte do desenvolvimento ocorre no período pré-natal, ao passo que roedores apresentam considerável desenvolvimento pós-natal. O terceiro trimestre de gestação em humanos equivale as duas primeiras semanas do período pós-natal de roedores. Em roedores, durante o período pós-natal, regiões cerebrais envolvidas nos processos de memória e respostas emocionais (hipocampo e a amígdala), continuam o seu desenvolvimento e maturação, e novos neurônios continuam a ser gerados no giro dentado (GD) do hipocampo durante toda a vida (neurogênese adulta)(8).

O desenvolvimento e maturação do sistema nervoso envolve uma cascata de interações entre ambiente, experiências e genética (9-11). Essas interações permitem que experiências nesses períodos críticos moldem o cérebro e mudem o comportamento para sobrevivência. Entretanto, estímulos nocivos durante esses períodos críticos de vulnerabilidade podem levar a alterações no neurodesenvolvimento, comprometendo a formação de circuitos neurais bem como suas funções, tendo como consequência efeitos duradores na cognição, nas respostas emocionais (i.e., comportamentos mal adaptativos) e aumentando o risco de desenvolvimentos de desordens neuropsiquiátricas (12-15).

Figura 2. Decurso temporal de alguns processos de desenvolvimento do sistema nervoso central em roedores e humanos

Etapas de desenvolvimento neural em roedores e humanos. Fonte: Motta-Teixeira, 2019

A saúde materna e fetal, são interdependentes. E os ambientes uterino e neonatal são componentes vitais para moldar a estrutura e função do cérebro em desenvolvimento (16, 17). Assim, fatores adversos no ambiente materno-fetal levam ao neurodesenvolvimento anormal e estão associados ao desenvolvimento de psicopatologias e ao prejuízo da função cognitiva na vida adulta (Figura 3) (18). Uma variedade de fatores maternos adversos afetam o desenvolvimento do cérebro. Dentre ele podemos citar: obesidade, alcoolismo, tabagismo, abuso de drogas, infecções, estresse, cuidados maternos, distúrbios placentários, alterações **nos ritmos circadianos** e fatores ambientais (19-23).

Figura 3. Relação entre os fatores ambientais materno-fetais e o desenvolvimento de psicopatologias

A imagem é uma representação de estressores / adversidades que atuam durante os períodos de vida pré, peri e pós-natal, levando a um desenvolvimento neural anormal, contribuindo para a progressão dos distúrbios neurológicos. Fonte: Motta-Teixeira, 2019

Entre esses fatores, os **ritmos circadianos** maternos exercem um papel essencial no desenvolvimento fetal e sobrevivência (24, 25). Na próxima seção, abordamos os ritmos circadianos e sua relação com a melatonina.

1.1 Ritmos circadianos e melatonina

A capacidade de **prever alterações rítmicas ambientais** (sazonais e circadianas,

por exemplo) para adaptações fisiológicas e de comportamento, é importante para a sobrevivência dos indivíduos e da perpetuidade das espécies. Essa adaptação temporal consiste na harmonia entre a **ritmicidade biológica** e os **ciclos ambientais** (24).

Em mamíferos, os **ritmos circadianos** (i.e., ritmos biológicos gerados endogenamente com um período de cerca de 24 horas, detectado em condições ambientais constantes) são controlados por um **relógio central**, os núcleos supraquiasmáticos (**NSQs**) que estão localizados no hipotálamo anterior. Este relógio recebe sinais do ambiente e transmite essas informações por vias eferentes neurais e humorais informações para órgãos periféricos e tecidos (26).

Além do relógio central, existem também relógios periféricos espalhados pelas células e tecidos do organismo, que estão sob a influência hierárquica do relógio central. A geração/manutenção da ritmicidade circadiana seja central ou periférica, apoia-se na expressão dos chamados genes relógio (do inglês *clock genes*, grupo de genes que se autorregulam através de alças de retroalimentação transcricionais positivas e negativas em um período de 24h) e de mediadores neurais e endócrinos que associam o oscilador central e os osciladores periféricos (27).

Os ritmos circadianos estão sincronizados com o dia e noite. Isto implica que processos metabólicos, fisiológicos e comportamentais são temporizados para otimizar as demandas metabólicas relacionadas com o ciclo vigília-sono (fase ativa -vigília- há captação e armazenamento de energia / a fase de repouso-sono-há a mobilização da dos estoques de energia para manutenção das funções vitais). A sincronização dos ritmos circadianos ao ambiente depende de diferentes fatores externos que servem como indicadores de tempo (*zeitgeber* palavra alemã que significa literalmente doador do tempo). Existem vários *zeitgebers* (ex: disponibilidade de comida e exercício), sendo **a luz** o mais importante, que reinicia diariamente o relógio central NSQ (28).

A **melatonina** é uma molécula pleiotrópica neuroendócrina secretada pela **glândula pineal** responsável por sincronizar o **meio interno ao claro-escuro ambiental**, que promove as mudanças fisiológicas necessárias para atender as diferentes demandas metabólicas ao longo do dia e das estações (Figura 4) (24, 29).

A sincronização da produção de melatonina ao claro-escuro ambiental depende de uma via neural regulatória que se inicia nos núcleos paraventriculares do hipotálamo

(PVH), passando pela coluna intermédia lateral da medula espinhal (IML), de onde partem projeções pré-ganglionares para o gânglio cervical superior (GCS). À partir dessa estrutura, fibras simpáticas se projetam e, através do nervo conário e do ramo carotídeo interno; inervam a glândula pineal liberando noradrenalina em seu interstício. À partir da interação com os receptores adrenérgicos β_1 e α_1 há a ativação de uma cascata de eventos moleculares que culminam na produção e **liberação noturna de melatonina**; sendo essa a **transdução endócrina da escuridão ambiental** (28, 30, 31). Sua produção é correspondente a duração da fase de escuro, tornando-a também uma marcador sazonal (Figura 4).

Figura 4. Representação esquemática da regulação do ciclo claro-escuro ambiental sobre o relógio biológico NSQ núcleo supraquiasmático (NSQ) e sobre a produção de melatonina em mamíferos

Células glanglionares retinianas especializadas mediam os efeitos da luz (450-490nm) no relógio biológico e na produção de melatonina. O circuito neural entre os olhos e a glândula pineal se inicia nos núcleos paraventriculares do hipotálamo (PVH); passando pela coluna intermedial lateral da medula espinhal (IML), de onde partem projeções pré-ganglionares para o gânglio cervical superior (GCS). À partir dessa estrutura, fibras simpáticas se projetam e, através do nervo conário e do ramo carotídeo interno, inervam a glândula pineal liberando noradrenalina em seu interstício, partindo da interação com os receptores adrenérgicos β_1 e α_1 promovendo a ativação de uma cascata de eventos moleculares que culminam na produção e liberação de melatonina. A produção de melatonina varia com a duração do dia e da noite de tal forma que, noites mais longas (características do inverno) acarretam em maior duração no tempo de secreção, enquanto que noites mais curtas (características do verão) acarretam em menor duração no seu período secretório. Fonte: Motta-Teixeira, 2019

1.2 Melatonina durante o período perinatal

Em todos os mamíferos o sistema circadiano fetal depende de sinais maternos (temperatura corporal, sinais metabólicos e hormonais) que permitem que a prole imatura sincronize ao ambiente externo (32).

A melatonina, por ser uma molécula anfifílica, tem a capacidade de atravessar as barreiras fisiológicas, incluindo a placenta e a barreira hematoencefálica. Assim, **o feto, no qual a glândula pineal não sintetiza melatonina**, fica exposto ao ritmo de melatonina materna e indiretamente, a informação do ciclo claro-escuro. Sendo o ritmo da **melatonina materna** um importante sinal **para a geração e / ou sincronização dos ritmos circadianos do feto** (33-36).

Em ratos, a síntese de melatonina pela pineal se inicia ao redor do 10º dia pós-natal (PND10) (37). Em humanos, o ritmo circadiano da biossíntese da melatonina se desenvolve entre a sexta e a oitava semana de vida. Variações circadianas detectáveis no nível de melatonina são observadas do terceiro ao sexto mês de vida, coincidindo cronologicamente com o desenvolvimento do ritmo normal do sono(38). O aleitamento materno é a principal fonte de melatonina do neonato e é um importante aspecto da interação do neonato com a mãe e o ambiente extra-uterino (39).

Além da sincronização dos ritmos fetais e neonatais, a melatonina materna também desempenha um papel crucial de proteção de células/tecidos, uma vez que essa indolamina é altamente eficiente na **eliminação de radicais livres**, e possui notáveis propriedades **antioxidantes e anti-inflamatórias** (40-42). Ademais, a melatonina desempenha importante papel no desenvolvimento e manutenção da função adrenal fetal e esse efeito pode também envolver outros sistemas fetais, uma vez que **receptores de melatonina** são expressos no fígado, rins, gônadas, glândula pituitária, núcleo supraquiasmático, **hipocampo, hipotálamo** e em muitas áreas do **sistema nervoso fetal** (43, 44).

As vias de sinalização relacionadas a mecanismos de **neuroproteção** são amplamente moduladas pela melatonina. Sua ação se dá através de mecanismos que podem ser não mediados por receptores (ação direta) e mediados por receptores nucleares (**RZR / ROR**), citosólicos (**MT3**) e de membrana (**MT1 e MT2**) (45-47) (Figura 5). A melatonina é um dos antioxidantes naturais mais potentes. Atua através da interação direta com radicais livres e

pode aumentar indiretamente a expressão e os níveis de antioxidantes enzimáticos, tais como, catalase e glutatona (48, 49). Além disso, protege a homeostase mitocondrial pela captura de espécies reativas de oxigênio (EROS), inibe o poro de transição de permeabilidade mitocondrial e ativa proteínas desacopladoras. Estabiliza a membrana mitocondrial interna, mantendo sua integridade; aumenta eficiência da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial, evitando o desacoplamento do complexo IV, reduz a produção de EROS e protege o DNA nuclear e mitocondrial (50-52).

A melatonina também apresenta atividades imunomoduladoras, uma vez que esta indolamina controla a expressão de proteínas anti e pró-apoptóticas, inibe caspases, suprime a produção de citocinas inflamatórias, inibe a ativação de microglias e modula a permeabilidade vascular pela modulação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e do óxido nítrico (NO), preserva a permeabilidade da barreira hematoencefálica e modula a produção de fatores neurotróficos (por ex. *brain-derived neurotrophic factor* - BDNF) (53-59).

Figura 5. Mecanismos de neuroproteção da melatonina

A melatonina desempenha um papel central no controle do equilíbrio (ativação / inibição / modulação), de várias vias cruciais de sinalização essenciais na neuroproteção. Fonte: Motta-Teixeira, 2019

1.3 Trabalhos noturnos, gestação, melatonina e neurogênese

Na atual sociedade o trabalho noturno e/ou em turnos tornou-se imprescindível e incessante para atender a demanda de serviços críticos como segurança pública, política e bombeiros, saúde, transporte e comunicação, eletricidade, água canalizada e também manter o padrão de produtividade 24 horas imposto pelo modelo econômico capitalista (60, 61).

O **trabalho em turnos** tem como consequência direta a **perturbação dos ritmos biológicos** ao inverter os períodos de atividade e repouso, alterações no padrão do sono e também ter um forte impacto na vida social do indivíduo (ex: prejuízo na participação de atividades sociais organizadas, como as escolares, culturais, esportivas, dificultando sua integração na vida social da comunidade (60, 62, 63).

De acordo com a Fundação Europeia para a melhoria de condições de vida e de trabalho e do Departamento de Trabalho dos EUA, quase um quinto da força de trabalho mundial realiza trabalhos em turno, estima-se que 20% dos trabalhadores europeus e americanos trabalhem em horário noturno (64). Segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde realizada pelo IBGE, no Brasil existem 93 milhões de pessoas ativas no mercado de trabalho, das quais 14,9% (13,4 milhões) trabalham total, ou parcialmente em horário noturno (das 22h às 5h). A participação feminina corresponde a 43,3% do total da mão de obra do país (PNS, IBGE, 2013).

Diversos dados epidemiológicos mostram que trabalhadores por turnos estão predispostos a desenvolver alterações cardiovasculares, câncer, aumento da massa corporal e obesidade (60, 62, 65). Estudos em roedores demonstram que mudanças agudas ou repetidas do ciclo de claro- escuro têm sido associados com aumento de tumores, alteração na resposta imune, patologias cardiovasculares, bem como o aumento da mortalidade em ratos idosos (66). Além disso, os relógios biológicos periféricos e centrais se adaptam de forma diferenciada a mudanças no ciclo claro-escuro, de forma que qualquer mudança abrupta irá ser acompanhada por um período de dessincronização interna (67).

A **exposição à luz constante** durante a noite leva a **supressão/diminuição** da **melatonina** plasmática (68, 69). Durante a gravidez, os níveis de melatonina materna circulantes aumentam progressivamente após a 24 semana de gestação, e atingem o seu pico máximo na 32 semana de gestação e retornam a níveis basais após o parto (70, 71). Como anteriormente dito, o nível de melatonina materna é altamente transferido para o feto, fornecendo informações fotoperiódicas e desempenha um papel essencial no desenvolvimento e programação fetal. A síntese de melatonina, bem como seus receptores, também foram identificados na placenta, e sua produção parece ser essencial para evitar disfunções

placentárias. Nos distúrbios da gravidez (por exemplo, parto prematuro, diabetes gestacional, restrição de crescimento intra-uterino e pré-eclâmpsia), os níveis de melatonina materna e placentária estão diminuídos (43, 72, 73). Por conseguinte, estas observações indicam que a melatonina materna desempenha um papel vital para prevenir a perda de gravidez e preservar o desenvolvimento fetal normal.

Gestantes que trabalham de turno estão expostas a **ruptura do ciclo claro-escuro**, e consequente **diminuição da síntese de melatonina** e eventual cronorruptura repercutindo na **sincronização do feto** trazendo consequências negativas para sua saúde e de sua progênie (24, 61, 74, 75).

Nosso grupo de trabalho vem estudando a relação funcional entre a **glândula pineal**, a **melatonina** e o **metabolismo energético** e mostrando que a melatonina exerce papel na regulação da sensibilidade periférica à insulina, na regulação da produção e secreção de insulina e leptina, no controle da distribuição e depósito de tecido adiposo e sua ação central sobre centros neurais envolvidos com a regulação do metabolismo (76).

Dados do nosso grupo mostram que a **ausência da melatonina maternal** durante a gestação e lactação **programa sua prole a intolerância à glicose**, principalmente devido à **resistência à insulina hepática e diminuição da secreção de insulina** (77)

O tecido cerebral por sua intensidade metabólica depende de um fornecimento contínuo de energia sendo suscetível a danos em situações de metabolismo energético reduzido (78, 79).

A interrupção ou alteração da sinalização cerebral da insulina leva a prejuízos cognitivos (80-82). A **melatonina** sabidamente **potencia a ação central da insulina** como demonstrado por ANHÊ e col. (83). Além disso, ZANUTO e col. (84), demonstraram que a administração de melatonina terapeuticamente para ratos idosos melhora, significativamente, a sinalização insulinérgica no sistema nervoso central (hipotálamo, em particular). Embora ainda não esteja elucidado se a resistência periférica a insulina reflita-se necessariamente em resistência encefálica, a prevenção ou correção de anormalidades na sensibilidade periférica à insulina tem-se demonstrado benéfica na redução de prejuízos na função cerebral (85, 86).

A sinalização insulínica é essencial para regulação de processos metabólicos neurais e possui importante efeito neurotrófico (87). Seus efeitos neuromodulatórios e neurotróficos são importantes para o processo de **neurogênese pré-natal e adulta** (88-90).

O termo **neurogênese adulta** refere-se a um processo complexo que se inicia com a proliferação de células progenitoras, seguido pela diferenciação /determinação do fenótipo neuronal, maturação morfológica e fisiológica para o desenvolvimento das características de funcionamento neuronal, e finaliza-se com a existência de um novo neurônio funcional e integrado a redes já existentes (91).

Na região hipocampal, as células progenitoras encontram-se na zona subgranular do giro denteado (ZSG) (Figura 6), local em que iniciam sua diferenciação e de onde, ao longo da primeira semana, migram para a camada granular onde passam pelo processo de maturação dando origem a células granulares propriamente ditas, com sinapses funcionais (92-95). Esse processo pode ser modulado por fatores dinâmicos intrínsecos e extrínsecos nos diferentes estágios de neurogênese, incluindo expansão (proliferação), diferenciação (i.e. neuronal vs. glial), e sobrevivência.

Quantidades elevadas de radicais livres, deficiência de mecanismos oxidantes, o aumento do estresse oxidativo e consequente aumento de morte celular são características comuns de insultos cerebrais que sabidamente levam ao **declínio das taxas de neurogênese** tais como: irradiação, isquemia, privação de sono e doenças neurodegenerativas (96-98). Estudos mostram que a **administração/ reposição de melatonina** leva a uma atenuação de insultos cerebrais decorrentes do estresse oxidativo, promovendo além do aumento da sobrevivência celular um **incremento da neurogênese adulta** (97, 99, 100).

É importante ressaltar que a **melatonina** desempenha um papel importante no processo de **neurogênese adulta** em **situações de hígidez**; aumenta a proliferação de células precursoras, a diferenciação e a sobrevivência de novos neurônios no hipocampo adulto (97, 100-103).

Nesse contexto, a **ausência de melatonina no período de gestação e lactação** gerando na prole adulta resistência insulínica pode levar a uma perturbação metabólica interna que poderia interferir no **desenvolvimento ponderal, físico e das funções neurais**, desencadeando modificações neurogênicas no hipocampo e hipotálamo, estruturas essenciais para os processos de aprendizagem e memória, além do controle do metabolismo energético.

Figura 6. Representação esquemática da neurogênese adulta hipocampal

A) Estágios do processo de neurogênese. Progenitores neurais quiescentes (PNQ) atuam como células-tronco dividindo-se assimetricamente e dando origem a progenitores neurais amplificadores (PNA) que proliferam rapidamente antes de entrar no processo de apoptose ou diferenciar-se em neuroblastos. Esses neuroblastos passam por um estágio de neurônios imaturos antes de se integrarem à circuitaria hipocampal como um neurônio granular maduro.

B) Resumo dos principais marcadores de desenvolvimento neuronal expressos durante a neurogênese pós-natal, os marcadores sinalizados em vermelho foram utilizados nesse trabalho. Abreviações: ZSG – zona subgranular do giro dentado; cq - camada granular; cm -

Estudos que investigam a relação entre o desenvolvimento do cérebro e perturbações no sistema circadiano são recentes e há um aumento no número de estudos, tanto em modelos animais e seres humanos, que correlacionam perturbações no sistema circadiano, insultos em períodos críticos de desenvolvimento e o aparecimento de doenças neuropsiquiátricas na idade adulta (34, 104-106)

Alterações no desenvolvimento cerebral e no sistema circadiano parecem interagir; não só a exposição a um insulto pré-natal pode provocar uma perturbação nos ritmos

biológicos da prole, como também perturbações do ritmo circadiano materno durante a gestação podem também induzir um desenvolvimento aberrante em circuitos neurais que podem tornar a prole mais vulnerável a sofrer distúrbios neuropsiquiátricos mais tarde na vida.

Embora o trabalho noturno seja uma prática antiga em nossa sociedade, pouco se sabe a respeito das consequências de longo prazo da redução da melatonina materna durante a gestação e lactação na fisiologia fetal e durante seu desenvolvimento até a vida adulta.

Considerando a importância da luz na sociedade atual, com luzes artificiais em quase todo o tempo, mais estudos sobre o impacto do trabalho por turnos durante a gestação sobre a programação de circuitos cerebrais relacionados com a cognição, emotividade e da homeostase energética da prole são necessários.

CONCLUSÕES

Concluindo, nossos dados demonstraram de forma inédita que a ausência de melatonina materna durante gestação e lactação afeta os mecanismos de programação do cérebro responsáveis pelo desenvolvimento neurológico ideal, com consequências a longo prazo para as funções hipocampais e o metabolismo energético.

Em resumo, mostramos que a ausência de melatonina materna durante a gestação e lactação leva a alterações no desenvolvimento somático e sensório-motor de maneira sexo específica (sendo a prole masculina mais susceptível) e têm como consequências de longo prazo alterações no comportamento tipo-ansioso, aprendizado dependente do hipocampo, neurogênese adulta, estrutura das mitocôndrias e metabolismo energético da prole. Em conjunto, nossos dados evidenciam que condições ambientais que levam a uma redução da produção de melatonina (como a exposição à luz durante a noite) afetam a saúde desde o desenvolvimento intra-uterino até a idade adulta e devem ser consideradas um potencial fator de risco perinatal. Segundo a hipótese da origem fetal das doenças do adulto, é provável que haja uma forte interação entre as alterações de neurodesenvolvimento e metabolismo induzidos pela ausência de melatonina materna e a predisposição para desenvolver distúrbios metabólicos e psicopatologias na vida adulta. Com base nas evidências existentes, propomos que a melatonina materna, através da geração de alterações epigenéticas, programação do cérebro e metabolismo energético, torna-se uma das mais potentes influências na saúde mental na vida adulta.

1

2 REFERÊNCIAS

- 3 1. Desai M, Jellyman JK, Ross MG. Epigenomics, gestational programming
4 and risk of metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(4):633-41.
- 5 2. Langley-Evans SC, McMullen S. Developmental origins of adult disease.
6 *Med Princ Pract*. 2010;19(2):87-98.
- 7 3. Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta*
8 *Paediatr Suppl*. 2004;93(446):26-33.
- 9 4. Lucas A. Programming not metabolic imprinting. *Am J Clin Nutr*.
10 2000;71(2):602.
- 11 5. Saffery R, Novakovic B. Epigenetics as the mediator of fetal
12 programming of adult onset disease: what is the evidence? *Acta Obstet*
13 *Gynecol Scand*. 2014;93(11):1090-8.
- 14 6. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm:
15 a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res*. 2004;56(3):311-7.
- 16 7. Rivera HM, Christiansen KJ, Sullivan EL. The role of maternal obesity in
17 the risk of neuropsychiatric disorders. *Front Neurosci*. 2015;9:194.
- 18 8. Andersen SL. Trajectories of brain development: point of vulnerability or
19 window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27(1-2):3-18.
- 20 9. Fox SE, Levitt P, Nelson CA, 3rd. How the timing and quality of early
21 experiences influence the development of brain architecture. *Child Dev*.
22 2010;81(1):28-40.
- 23 10. Bilbo SD, Schwarz JM. Early-life programming of later-life brain and
24 behavior: a critical role for the immune system. *Front Behav Neurosci*.
25 2009;3:14.
- 26 11. Tierney AL, Nelson CA, 3rd. Brain Development and the Role of
27 Experience in the Early Years. *Zero Three*. 2009;30(2):9-13.
- 28 12. Ventriglio A, Gentile A, Baldessarini RJ, Bellomo A. Early-life stress and
29 psychiatric disorders: epidemiology, neurobiology and innovative
30 pharmacological targets. *Curr Pharm Des*. 2015;21(11):1379-87.
- 31 13. Lockhart S, Sawa A, Niwa M. Developmental trajectories of brain
32 maturation and behavior: Relevance to major mental illnesses. *J Pharmacol Sci*.
33 2018;137(1):1-4.
- 34 14. Kubota T. Epigenetic Effect of Environmental Factors on

- 1 Neurodevelopmental Disorders. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2016;71(3):200-7.
- 2 15. Monaghan P, Haussmann MF. The positive and negative consequences
3 of stressors during early life. *Early Hum Dev*. 2015;91(11):643-7.
- 4 16. Huang LT. Early-life stress impacts the developing hippocampus and
5 primes seizure occurrence: cellular, molecular, and epigenetic mechanisms.
6 *Front Mol Neurosci*. 2014;7:8.
- 7 17. Glynn LM, Howland MA, Fox M. Maternal programming: Application of a
8 developmental psychopathology perspective. *Dev Psychopathol*.
9 2018;30(3):905-19.
- 10 18. O'Donnell KJ, Meaney MJ. Fetal Origins of Mental Health: The
11 Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis. *Am J Psychiatry*.
12 2017;174(4):319-28.
- 13 19. Korosi A, Baram TZ. The pathways from mother's love to baby's future.
14 *Front Behav Neurosci*. 2009;3:27.
- 15 20. Nemoda Z, Szyf M. Epigenetic Alterations and Prenatal Maternal
16 Depression. *Birth Defects Res*. 2017;109(12):888-97.
- 17 21. Edlow AG. Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric
18 disorders in offspring. *Prenat Diagn*. 2017;37(1):95-110.
- 19 22. Ross EJ, Graham DL, Money KM, Stanwood GD. Developmental
20 consequences of fetal exposure to drugs: what we know and what we still must
21 learn. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(1):61-87.
- 22 23. Rainecki C, Bodnar TS, Holman PJ, Baglot SL, Lan N, Weinberg J. Effects
23 of early-life adversity on immune function are mediated by prenatal
24 environment: Role of prenatal alcohol exposure. *Brain Behav Immun*.
25 2017;66:210-20.
- 26 24. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and stable
27 circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum*
28 *Reprod Update*. 2014;20(2):293-307.
- 29 25. Varcoe TJ, Voultsios A, Gatford KL, Kennaway DJ. The impact of
30 prenatal circadian rhythm disruption on pregnancy outcomes and long-term
31 metabolic health of mice progeny. *Chronobiol Int*. 2016;33(9):1171-81.
- 32 26. Richter HG, Torres-Farfan C, Rojas-Garcia PP, Campino C, Torrealba F,
33 Seron-Ferre M. The circadian timing system: making sense of day/night gene
34 expression. *Biol Res*. 2004;37(1):11-28.
- 35 27. Dardente H, Cermakian N. Molecular circadian rhythms in central and
36 peripheral clocks in mammals. *Chronobiol Int*. 2007;24(2):195-213.

- 1 28. Schulz P, Steimer T. Neurobiology of circadian systems. *CNS Drugs*.
2 2009;23 Suppl 2:3-13.
- 3 29. Pevet P, Challet E. Melatonin: both master clock output and internal time-
4 giver in the circadian clocks network. *J Physiol Paris*. 2011;105(4-6):170-82.
- 5 30. Cipolla-Neto J, Bartol I, Seraphim PM, Afeche SC, Scialfa JH, Peracoli
6 AM. The effects of lesions of the thalamic intergeniculate leaflet on the pineal
7 metabolism. *Brain Res*. 1995;691(1-2):133-41.
- 8 31. Reiter RJ. Melatonin: the chemical expression of darkness. *Mol Cell*
9 *Endocrinol*. 1991;79(1-3):C153-8.
- 10 32. Seron-Ferre M, Valenzuela GJ, Torres-Farfan C. Circadian clocks during
11 embryonic and fetal development. *Birth Defects Res C Embryo Today*.
12 2007;81(3):204-14.
- 13 33. Torres-Farfan C, Mendez N, Abarzua-Catalan L, Vilches N, Valenzuela
14 GJ, Seron-Ferre M. A circadian clock entrained by melatonin is ticking in the rat
15 fetal adrenal. *Endocrinology*. 2011;152(5):1891-900.
- 16 34. Vilches N, Spichiger C, Mendez N, Abarzua-Catalan L, Galdames HA,
17 Hazlerigg DG, et al. Gestational chronodisruption impairs hippocampal
18 expression of NMDA receptor subunits Grin1b/Grin3a and spatial memory in the
19 adult offspring. *PLoS One*. 2014;9(3):e91313.
- 20 35. Simonneaux V. Naughty melatonin: how mothers tick off their fetus.
21 *Endocrinology*. 2011;152(5):1734-8.
- 22 36. Reppert SM. Maternal entrainment of the developing circadian system.
23 *Ann N Y Acad Sci*. 1985;453:162-9.
- 24 37. Weinberg U. Evidence that melatonin retention by the neonatal rat is
25 greatly increased as compared to the adult: a novel biochemical mechanism.
26 *Brain Res*. 1981;217(1):221-4.
- 27 38. Chen YC, Tain YL, Sheen JM, Huang LT. Melatonin utility in neonates
28 and children. *J Formos Med Assoc*. 2012;111(2):57-66.
- 29 39. Illnerova H, Buresova M, Presl J. Melatonin rhythm in human milk. *J Clin*
30 *Endocrinol Metab*. 1993;77(3):838-41.
- 31 40. Manchester LC, Coto-Montes A, Boga JA, Andersen LP, Zhou Z, Galano
32 A, et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically
33 tolerable. *J Pineal Res*. 2015;59(4):403-19.
- 34 41. Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, Tan DX, Burkhardt S. Free radical-
35 mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of
36 melatonin in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;939:200-15.

- 1 42. Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, Qi W, Tan DX. Melatonin and its
2 relation to the immune system and inflammation. *Ann N Y Acad Sci.*
3 2000;917:376-86.
- 4 43. Seron-Ferre M, Mendez N, Abarzua-Catalan L, Vilches N, Valenzuela FJ,
5 Reynolds HE, et al. Circadian rhythms in the fetus. *Mol Cell Endocrinol.*
6 2012;349(1):68-75.
- 7 44. Lacoste B, Angeloni D, Dominguez-Lopez S, Calderoni S, Mauro A,
8 Fraschini F, et al. Anatomical and cellular localization of melatonin MT1 and
9 MT2 receptors in the adult rat brain. *J Pineal Res.* 2015;58(4):397-417.
- 10 45. Cecon E, Oishi A, Jockers R. Melatonin receptors: molecular
11 pharmacology and signalling in the context of system bias. *Br J Pharmacol.*
12 2017.
- 13 46. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin
14 receptors in mammals. *Endocrine.* 2005;27(2):101-10.
- 15 47. Ng KY, Leong MK, Liang H, Paxinos G. Melatonin receptors: distribution
16 in mammalian brain and their respective putative functions. *Brain Struct Funct.*
17 2017;222(7):2921-39.
- 18 48. Amaral FGD, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal
19 hormone. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(4):472-9.
- 20 49. Poeggeler B, Saarela S, Reiter RJ, Tan DX, Chen LD, Manchester LC, et
21 al. Melatonin--a highly potent endogenous radical scavenger and electron
22 donor: new aspects of the oxidation chemistry of this indole accessed in vitro.
23 *Ann N Y Acad Sci.* 1994;738:419-20.
- 24 50. Martin M, Macias M, Escames G, Reiter RJ, Agapito MT, Ortiz GG, et al.
25 Melatonin-induced increased activity of the respiratory chain complexes I and IV
26 can prevent mitochondrial damage induced by ruthenium red in vivo. *J Pineal*
27 *Res.* 2000;28(4):242-8.
- 28 51. Shukla M, Chinchalongporn V, Govitrapong P, Reiter RJ. The role of
29 melatonin in targeting cell signaling pathways in neurodegeneration. *Ann N Y*
30 *Acad Sci.* 2019.
- 31 52. Tan DX, Manchester LC, Qin L, Reiter RJ. Melatonin: A Mitochondrial
32 Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics. *Int J Mol*
33 *Sci.* 2016;17(12).
- 34 53. Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a Hormone: New
35 Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev.* 2018;39(6):990-1028.
- 36 54. Hardeland R. Melatonin and inflammation-Story of a double-edged blade.

1 J Pineal Res. 2018;65(4):e12525.

2 55. Polyakova VO, Kvetnoy IM, Anderson G, Rosati J, Mazzocchi G,
3 Linkova NS. Reciprocal Interactions of Mitochondria and the
4 Neuroimmunoendocrine System in Neurodegenerative Disorders: An Important
5 Role for Melatonin Regulation. *Front Physiol.* 2018;9:199.

6 56. Cheng J, Yang HL, Gu CJ, Liu YK, Shao J, Zhu R, et al. Melatonin
7 restricts the viability and angiogenesis of vascular endothelial cells by
8 suppressing HIF-1 α /ROS/VEGF. *Int J Mol Med.* 2019;43(2):945-55.

9 57. Vishnoi S, Raisuddin S, Parvez S. Glutamate Excitotoxicity and Oxidative
10 Stress in Epilepsy: Modulatory Role of Melatonin. *J Environ Pathol Toxicol*
11 *Oncol.* 2016;35(4):365-74.

12 58. Berkiks I, Benmhammed H, Mesfioui A, Ouichou A, El Hasnaoui A,
13 Mouden S, et al. Postnatal melatonin treatment protects against affective
14 disorders induced by early-life immune stimulation by reducing the microglia cell
15 activation and oxidative stress. *Int J Neurosci.* 2018;128(6):495-504.

16 59. Hu L, Zhang S, Wen H, Liu T, Cai J, Du D, et al. Melatonin decreases M1
17 polarization via attenuating mitochondrial oxidative damage depending on
18 UCP2 pathway in prorenin-treated microglia. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212138.

19 60. Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup Med (Lond).*
20 2003;53(2):103-8.

21 61. Zhu JL, Hjollund NH, Olsen J. Shift work, duration of pregnancy, and
22 birth weight: the National Birth Cohort in Denmark. *Am J Obstet Gynecol.*
23 2004;191(1):285-91.

24 62. Antunes LC, Levandovski R, Dantas G, Caumo W, Hidalgo MP. Obesity
25 and shift work: chronobiological aspects. *Nutr Res Rev.* 2010;23(1):155-68.

26 63. van Ee R, Van de Cruys S, Schlangen LJ, Vlaskamp BN. Circadian-Time
27 Sickness: Time-of-Day Cue-Conflicts Directly Affect Health. *Trends Neurosci.*
28 2016.

29 64. Motta-Teixeira LC, Machado-Nils AV, Battagello DS, Diniz GB, Andrade-
30 Silva J, Silva S, Jr., et al. The absence of maternal pineal melatonin rhythm
31 during pregnancy and lactation impairs offspring physical growth,
32 neurodevelopment, and behavior. *Horm Behav.* 2018;105:146-56.

33 65. Dumont M, Paquet J. Progressive decrease of melatonin production over
34 consecutive days of simulated night work. *Chronobiol Int.* 2014;31(10):1231-8.

35 66. Davidson AJ, Sellix MT, Daniel J, Yamazaki S, Menaker M, Block GD.
36 Chronic jet-lag increases mortality in aged mice. *Curr Biol.* 2006;16(21):R914-6.

67. Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida A, Takahashi R, Ueda M, et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*. 2000;288(5466):682-5.
68. Illnerova H, Backstrom M, Saaf J, Wetterberg L, Vangbo B. Melatonin in rat pineal gland and serum; rapid parallel decline after light exposure at night. *Neurosci Lett*. 1978;9(2-3):189-93.
69. Navara KJ, Nelson RJ. The dark side of light at night: physiological, epidemiological, and ecological consequences. *J Pineal Res*. 2007;43(3):215-24.
70. Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yamagata Y, Karube A, et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J Pineal Res*. 2001;30(1):29-33.
71. Carlomagno G, Minini M, Tilotta M, Unfer V. From Implantation to Birth: Insight into Molecular Melatonin Functions. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9).
72. Sagrillo-Fagundes L, Assuncao Salustiano EM, Yen PW, Soliman A, Vaillancourt C. Melatonin in Pregnancy: Effects on Brain Development and CNS Programming Disorders. *Curr Pharm Des*. 2016;22(8):978-86.
73. Zeng K, Gao Y, Wan J, Tong M, Lee AC, Zhao M, et al. The reduction in circulating levels of melatonin may be associated with the development of preeclampsia. *J Hum Hypertens*. 2016.
74. Amaral FG, Castrucci AM, Cipolla-Neto J, Poletini MO, Mendez N, Richter HG, et al. Environmental control of biological rhythms: effects on development, fertility and metabolism. *J Neuroendocrinol*. 2014;26(9):603-12.
75. Rocheleau CM, Lawson CC, Whelan EA, Rich-Edwards JW. Shift work and adverse pregnancy outcomes: comments on a recent meta-analysis. *BJOG*. 2012;119(3):378; author reply 9-80.
76. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res*. 2014;56(4):371-81.
77. Ferreira DS, Amaral FG, Mesquita CC, Barbosa AP, Lellis-Santos C, Turati AO, et al. Maternal melatonin programs the daily pattern of energy metabolism in adult offspring. *PLoS One*. 2012;7(6):e38795.
78. Erecinska M, Cherian S, Silver IA. Energy metabolism in mammalian brain during development. *Prog Neurobiol*. 2004;73(6):397-445.
79. Bolanos JP, Moro MA, Lizasoain I, Almeida A. Mitochondria and reactive oxygen and nitrogen species in neurological disorders and stroke: Therapeutic implications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61(14):1299-315.

- 1 80. Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, Russell JW. Diabetes and
2 Cognitive Impairment. *Curr Diab Rep.* 2016;16(9):87.
- 3 81. Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritsche A, Preissl H, Haring HU.
4 Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive
5 Disorders in Humans. *Physiol Rev.* 2016;96(4):1169-209.
- 6 82. Song J, Kang SM, Kim E, Kim CH, Song HT, Lee JE. Impairment of
7 insulin receptor substrate 1 signaling by insulin resistance inhibits neurite
8 outgrowth and aggravates neuronal cell death. *Neuroscience.* 2015;301:26-38.
- 9 83. Anhe GF, Caperuto LC, Pereira-Da-Silva M, Souza LC, Hirata AE,
10 Velloso LA, et al. In vivo activation of insulin receptor tyrosine kinase by
11 melatonin in the rat hypothalamus. *J Neurochem.* 2004;90(3):559-66.
- 12 84. Zanuto R, Siqueira-Filho MA, Caperuto LC, Bacurau RF, Hirata E,
13 Peliciari-Garcia RA, et al. Melatonin improves insulin sensitivity independently
14 of weight loss in old obese rats. *J Pineal Res.* 2013;55(2):156-65.
- 15 85. Babri S, Badie HG, Khamenei S, Seyedlar MO. Intrahippocampal insulin
16 improves memory in a passive-avoidance task in male wistar rats. *Brain Cogn.*
17 2007;64(1):86-91.
- 18 86. Haas CB, Kalinine E, Zimmer ER, Hansel G, Brochier AW, Oses JP, et
19 al. Brain Insulin Administration Triggers Distinct Cognitive and Neurotrophic
20 Responses in Young and Aged Rats. *Mol Neurobiol.* 2015.
- 21 87. Schioth HB, Craft S, Brooks SJ, Frey WH, 2nd, Benedict C. Brain insulin
22 signaling and Alzheimer's disease: current evidence and future directions. *Mol*
23 *Neurobiol.* 2012;46(1):4-10.
- 24 88. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and
25 specific mechanisms. *Lancet Neurol.* 2004;3(3):169-78.
- 26 89. Machida M, Fujimaki S, Hidaka R, Asashima M, Kuwabara T. The insulin
27 regulatory network in adult hippocampus and pancreatic endocrine system.
28 *Stem Cells Int.* 2012;2012:959737.
- 29 90. Nieto-Estevez V, Oueslati-Morales CO, Li L, Pickel J, Morales AV,
30 Vicario-Abejon C. Brain Insulin-Like Growth Factor-I Directs the Transition from
31 Stem Cells to Mature Neurons During Postnatal/Adult Hippocampal
32 Neurogenesis. *Stem Cells.* 2016;34(8):2194-209.
- 33 91. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how
34 does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev*
35 *Neurosci.* 2010;11(5):339-50.
- 36 92. Ehninger D, Kempermann G. Neurogenesis in the adult hippocampus.

- 1 Cell Tissue Res. 2008;331(1):243-50.
- 2 93. Kempermann G. Adult Neurogenesis: An Evolutionary Perspective. Cold
3 Spring Harb Perspect Biol. 2015;8(2):a018986.
- 4 94. Kempermann G, Song H, Gage FH. Neurogenesis in the Adult
5 Hippocampus. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015;7(9):a018812.
- 6 95. Song H, Kempermann G, Overstreet Wadiche L, Zhao C, Schinder AF,
7 Bischofberger J. New neurons in the adult mammalian brain: synaptogenesis
8 and functional integration. J Neurosci. 2005;25(45):10366-8.
- 9 96. von Leden RE, Yauger YJ, Khayrullina G, Byrnes KR. Central Nervous
10 System Injury and Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase:
11 Oxidative Stress and Therapeutic Targets. J Neurotrauma. 2016.
- 12 97. Ramirez-Rodriguez G, Klempin F, Babu H, Benitez-King G, Kempermann
13 G. Melatonin modulates cell survival of new neurons in the hippocampus of
14 adult mice. Neuropsychopharmacology. 2009;34(9):2180-91.
- 15 98. Zhang L, Zhang HQ, Liang XY, Zhang HF, Zhang T, Liu FE. Melatonin
16 ameliorates cognitive impairment induced by sleep deprivation in rats: role of
17 oxidative stress, BDNF and CaMKII. Behav Brain Res. 2013;256:72-81.
- 18 99. Crupi R, Mazzon E, Marino A, La Spada G, Bramanti P, Spina E, et al.
19 Melatonin's stimulatory effect on adult hippocampal neurogenesis in mice
20 persists after ovariectomy. J Pineal Res. 2011;51(3):353-60.
- 21 100. Ramirez-Rodriguez G, Ortiz-Lopez L, Dominguez-Alonso A, Benitez-King
22 GA, Kempermann G. Chronic treatment with melatonin stimulates dendrite
23 maturation and complexity in adult hippocampal neurogenesis of mice. J Pineal
24 Res. 2011;50(1):29-37.
- 25 101. Kim MJ, Kim HK, Kim BS, Yim SV. Melatonin increases cell proliferation
26 in the dentate gyrus of maternally separated rats. J Pineal Res. 2004;37(3):193-
27 7.
- 28 102. Ramirez-Rodriguez G, Vega-Rivera NM, Oikawa-Sala J, Gomez-
29 Sanchez A, Ortiz-Lopez L, Estrada-Camarena E. Melatonin synergizes with
30 citalopram to induce antidepressant-like behavior and to promote hippocampal
31 neurogenesis in adult mice. J Pineal Res. 2014;56(4):450-61.
- 32 103. Chu J, Tu Y, Chen J, Tan D, Liu X, Pi R. Effects of melatonin and its
33 analogues on neural stem cells. Mol Cell Endocrinol. 2016;420:169-79.
- 34 104. Roman E, Karlsson O. Increased anxiety-like behavior but no cognitive
35 impairments in adult rats exposed to constant light conditions during perinatal
36 development. Ups J Med Sci. 2013;118(4):222-7.

105. Barandas R, Landgraf D, McCarthy MJ, Welsh DK. Circadian Clocks as Modulators of Metabolic Comorbidity in Psychiatric Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(12):98.
106. Menet JS, Rosbash M. When brain clocks lose track of time: cause or consequence of neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Neurobiol.* 2011;21(6):849-57.
107. Dobbing J, Smart JL. Vulnerability of developing brain and behaviour. *Br Med Bull.* 1974;30(2):164-8.
108. Smart JL, Dobbing J. Vulnerability of developing brain. VI. Relative effects of foetal and early postnatal undernutrition on reflex ontogeny and development of behaviour in the rat. *Brain Res.* 1971;33(2):303-14.
109. Anseloni VZ, Brandao ML. Ethopharmacological analysis of behaviour of rats using variations of the elevated plus-maze. *Behav Pharmacol.* 1997;8(6-7):533-40.
110. Motta-Teixeira LC, Takada SH, Machado-Nils AV, Nogueira MI, Xavier GF. Spatial learning and neurogenesis: Effects of cessation of wheel running and survival of novel neurons by engagement in cognitive tasks. *Hippocampus.* 2016;26(6):794-803.
111. Xavier GF, Oliveira-Filho FJ, Santos AM. Dentate gyrus-selective colchicine lesion and disruption of performance in spatial tasks: difficulties in "place strategy" because of a lack of flexibility in the use of environmental cues? *Hippocampus.* 1999;9(6):668-81.
112. Cameron HA, McKay RD. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol.* 2001;435(4):406-17.
113. Lucassen PJ, Naninck EF, van Goudoever JB, Fitzsimons C, Joels M, Korosi A. Perinatal programming of adult hippocampal structure and function; emerging roles of stress, nutrition and epigenetics. *Trends Neurosci.* 2013;36(11):621-31.
114. Takada SH, dos Santos Haemmerle CA, Motta-Teixeira LC, Machado-Nils AV, Lee VY, Takase LF, et al. Neonatal anoxia in rats: hippocampal cellular and subcellular changes related to cell death and spatial memory. *Neuroscience.* 2015;284:247-59.
115. Buonfiglio D, Parthimos R, Dantas R, Cerqueira Silva R, Gomes G, Andrade-Silva J, et al. Melatonin Absence Leads to Long-Term Leptin Resistance and Overweight in Rats. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:122.
116. Guilloux JP, Seney M, Edgar N, Sibille E. Integrated behavioral z-scoring increases the sensitivity and reliability of behavioral phenotyping in mice:

- relevance to emotionality and sex. *J Neurosci Methods*. 2011;197(1):21-31.
117. Yagi S, Drewczynski D, Wainwright SR, Barha CK, Hershorn O, Galea LAM. Sex and estrous cycle differences in immediate early gene activation in the hippocampus and the dorsal striatum after the cue competition task. *Horm Behav*. 2017;87:69-79.
118. Yagi S, Galea LAM. Sex differences in hippocampal cognition and neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(1):200-13.
119. Ferri P, Guadi M, Marcheselli L, Balduzzi S, Magnani D, Di Lorenzo R. The impact of shift work on the psychological and physical health of nurses in a general hospital: a comparison between rotating night shifts and day shifts. *Risk Manag Healthc Policy*. 2016;9:203-11.
120. Boivin DB, Boudreau P. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathol Biol (Paris)*. 2014;62(5):292-301.
121. Nicholson PJ. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occup Med (Lond)*. 2011;61(6):443-4; author reply 4.
122. Huot RL, Gonzalez ME, Ladd CO, Thiruvikraman KV, Plotsky PM. Foster litters prevent hypothalamic-pituitary-adrenal axis sensitization mediated by neonatal maternal separation. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(2):279-89.
123. Kaffman A, Meaney MJ. Neurodevelopmental sequelae of postnatal maternal care in rodents: clinical and research implications of molecular insights. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007;48(3-4):224-44.
124. Andrade A PS, Oliveira. RS. Animais de laboratório: criação e experimentação. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2002. 361 p.
125. Calamandrei G, Alleva E. Epidermal growth factor has both growth-promoting and growth-inhibiting effects on physical and neurobehavioral development of neonatal mice. *Brain Res*. 1989;477(1-2):1-6.
126. Cirulli F, Alleva E. Effects of repeated administrations of EGF and TGF-alpha on mouse neurobehavioral development. *Neurotoxicology*. 1994;15(4):819-25.
127. Dono R. Fibroblast growth factors as regulators of central nervous system development and function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284(4):R867-81.
128. Zhang Y, Li N, Yang J, Zhang T, Yang Z. Effects of maternal food restriction on physical growth and neurobehavior in newborn Wistar rats. *Brain Res Bull*. 2010;83(1-2):1-8.
129. Secher T, Novitskaia V, Berezin V, Bock E, Glenthøj B, Klementiev B. A

- neural cell adhesion molecule-derived fibroblast growth factor receptor agonist, the FGL-peptide, promotes early postnatal sensorimotor development and enhances social memory retention. *Neuroscience*. 2006;141(3):1289-99.
130. Allen RG, Venkatraj VS. Oxidants and antioxidants in development and differentiation. *J Nutr*. 1992;122(3 Suppl):631-5.
131. Miller SL, Yawno T, Alers NO, Castillo-Melendez M, Supramaniam VG, VanZyl N, et al. Antenatal antioxidant treatment with melatonin to decrease newborn neurodevelopmental deficits and brain injury caused by fetal growth restriction. *J Pineal Res*. 2014;56(3):283-94.
132. Fu J, Zhao SD, Liu HJ, Yuan QH, Liu SM, Zhang YM, et al. Melatonin promotes proliferation and differentiation of neural stem cells subjected to hypoxia in vitro. *J Pineal Res*. 2011;51(1):104-12.
133. Villapol S, Fau S, Renolleau S, Biran V, Charriaut-Marlangue C, Baud O. Melatonin promotes myelination by decreasing white matter inflammation after neonatal stroke. *Pediatr Res*. 2011;69(1):51-5.
134. Varcoe TJ, Wight N, Voultsios A, Salkeld MD, Kennaway DJ. Chronic phase shifts of the photoperiod throughout pregnancy programs glucose intolerance and insulin resistance in the rat. *PLoS One*. 2011;6(4):e18504.
135. Liu D, Diorio J, Day JC, Francis DD, Meaney MJ. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat Neurosci*. 2000;3(8):799-806.
136. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*. 1997;277(5332):1659-62.
137. Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:1161-92.
138. Champagne FA, Francis DD, Mar A, Meaney MJ. Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. *Physiol Behav*. 2003;79(3):359-71.
139. Toki S, Morinobu S, Imanaka A, Yamamoto S, Yamawaki S, Honma K. Importance of early lighting conditions in maternal care by dam as well as anxiety and memory later in life of offspring. *Eur J Neurosci*. 2007;25(3):815-29.
140. Thone-Reineke C, Kalk P, Dorn M, Klaus S, Simon K, Pfab T, et al. High-protein nutrition during pregnancy and lactation programs blood pressure, food efficiency, and body weight of the offspring in a sex-dependent manner. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291(4):R1025-30.

141. Lecoutre S, Deracinois B, Laborie C, Eberle D, Guinez C, Panchenko PE, et al. Depot- and sex-specific effects of maternal obesity in offspring's adipose tissue. *J Endocrinol.* 2016;230(1):39-53.
142. O'Regan D, Kenyon CJ, Seckl JR, Holmes MC. Glucocorticoid exposure in late gestation in the rat permanently programs gender-specific differences in adult cardiovascular and metabolic physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(5):E863-70.
143. Requintina PJ, Oxenkrug GF. Effect of luzindole and other melatonin receptor antagonists on iron- and lipopolysaccharide-induced lipid peroxidation in vitro. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1122:289-94.
144. Leal G, Afonso PM, Salazar IL, Duarte CB. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. *Brain Res.* 2015;1621:82-101.
145. Rios M. BDNF and the central control of feeding: accidental bystander or essential player? *Trends Neurosci.* 2013;36(2):83-90.
146. Gibson LC, Shin BC, Dai Y, Freije W, Kositamongkol S, Cho J, et al. Early leptin intervention reverses perturbed energy balance regulating hypothalamic neuropeptides in the pre- and postnatal calorie-restricted female rat offspring. *J Neurosci Res.* 2015;93(6):902-12.
147. Picinato MC, Haber EP, Carpinelli AR, Cipolla-Neto J. Daily rhythm of glucose-induced insulin secretion by isolated islets from intact and pinealectomized rat. *J Pineal Res.* 2002;33(3):172-7.
148. Picinato MC, Hirata AE, Cipolla-Neto J, Curi R, Carvalho CR, Anhe GF, et al. Activation of insulin and IGF-1 signaling pathways by melatonin through MT1 receptor in isolated rat pancreatic islets. *J Pineal Res.* 2008;44(1):88-94.
149. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *J Neurosci.* 2004;24(11):2797-805.
150. Grayson BE, Allen SE, Billes SK, Williams SM, Smith MS, Grove KL. Prenatal development of hypothalamic neuropeptide systems in the nonhuman primate. *Neuroscience.* 2006;143(4):975-86.
151. Mendez N, Halabi D, Spichiger C, Salazar ER, Vergara K, Alonso-Vasquez P, et al. Gestational Chronodisruption Impairs Circadian Physiology in Rat Male Offspring, Increasing the Risk of Chronic Disease. *Endocrinology.* 2016;157(12):4654-68.
152. Varcoe TJ, Gattford KL, Kennaway DJ. Maternal circadian rhythms and the programming of adult health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp*

1 Physiol. 2018;314(2):R231-R41.

2 153. Salazar ER, Richter HG, Spichiger C, Mendez N, Halabi D, Vergara K, et
3 al. Gestational chronodisruption leads to persistent changes in the rat fetal and
4 adult adrenal clock and function. J Physiol. 2018;596(23):5839-57.

5 154. Prunet-Marcassus B, Desbazeille M, Bros A, Louche K, Delagrance P,
6 Renard P, et al. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats
7 with diet-induced obesity. Endocrinology. 2003;144(12):5347-52.

8 155. Rubio-Gonzalez A, Bermejo-Millo JC, de Luxan-Delgado B, Potes Y,
9 Perez-Martinez Z, Boga JA, et al. Melatonin Prevents the Harmful Effects of
10 Obesity on the Brain, Including at the Behavioral Level. Mol Neurobiol.
11 2018;55(7):5830-46.

12 156. Tapia-Osorio A, Salgado-Delgado R, Angeles-Castellanos M, Escobar C.
13 Disruption of circadian rhythms due to chronic constant light leads to depressive
14 and anxiety-like behaviors in the rat. Behav Brain Res. 2013;252:1-9.

15 157. Aziriova S, Repova Bednarova K, Krajcirovicova K, Hrenak J,
16 Rajkovicova R, Arendasova K, et al. Doxorubicin-induced behavioral
17 disturbances in rats: protective effect of melatonin and captopril. Pharmacol
18 Biochem Behav. 2014;124:284-9.

19 158. Ilieva K, Tchekalarova J, Atanasova D, Kortenska L, Atanasova M.
20 Antidepressant agomelatine attenuates behavioral deficits and concomitant
21 pathology observed in streptozotocin-induced model of Alzheimer's disease in
22 male rats. Horm Behav. 2019;107:11-9.

23 159. Nagy AD, Iwamoto A, Kawai M, Goda R, Matsuo H, Otsuka T, et al.
24 Melatonin adjusts the expression pattern of clock genes in the suprachiasmatic
25 nucleus and induces antidepressant-like effect in a mouse model of seasonal
26 affective disorder. Chronobiol Int. 2015;32(4):447-57.

27 160. Tchekalarova J, Stoyanova T, Ilieva K, Mitreva R, Atanasova M.
28 Agomelatine treatment corrects symptoms of depression and anxiety by
29 restoring the disrupted melatonin circadian rhythms of rats exposed to chronic
30 constant light. Pharmacol Biochem Behav. 2018;171:1-9.

31 161. Gomaa AM, Galal HM, Abou-Elgait AT. Neuroprotective effects of
32 melatonin administration against chronic immobilization stress in rats. Int J
33 Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2017;9(2):16-27.

34 162. Haridas S, Kumar M, Manda K. Melatonin ameliorates chronic mild stress
35 induced behavioral dysfunctions in mice. Physiol Behav. 2013;119:201-7.

36 163. Golombek DA, Pevet P, Cardinali DP. Melatonin effects on behavior:
37 possible mediation by the central GABAergic system. Neurosci Biobehav Rev.

1996;20(3):403-12.

164. Workman JL, Weil ZM, Tuthill CR, Nelson RJ. Maternal pinealectomy increases depressive-like responses in Siberian hamster offspring. *Behav Brain Res.* 2008;189(2):387-91.

165. Voiculescu SE, Rosca AE, Zeca V, Zagrean L, Zagrean AM. Impact of maternal melatonin suppression on forced swim and tail suspension behavioral despair tests in adult offspring. *J Med Life.* 2015;8(2):202-6.

166. Cisternas CD, Compagnucci MV, Conti NR, Ponce RH, Vermouth NT. Protective effect of maternal prenatal melatonin administration on rat pups born to mothers submitted to constant light during gestation. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43(9):874-82.

167. Frye CA, Petralia SM, Rhodes ME. Estrous cycle and sex differences in performance on anxiety tasks coincide with increases in hippocampal progesterone and 3alpha,5alpha-THP. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000;67(3):587-96.

168. Verma P, Hellemans KG, Choi FY, Yu W, Weinberg J. Circadian phase and sex effects on depressive/anxiety-like behaviors and HPA axis responses to acute stress. *Physiol Behav.* 2010;99(3):276-85.

169. Olton DS, Walker JA, Gage FH. Hippocampal connections and spatial discrimination. *Brain Res.* 1978;139(2):295-308.

170. Ennaceur A, Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res.* 1988;31(1):47-59.

171. Figueiro-Silva J, Antequera D, Pascual C, de la Fuente Revenga M, Volt H, Acuna-Castroviejo D, et al. The Melatonin Analog IQM316 May Induce Adult Hippocampal Neurogenesis and Preserve Recognition Memories in Mice. *Cell Transplant.* 2018;27(3):423-37.

172. Winters BD, Bussey TJ. Removal of cholinergic input to perirhinal cortex disrupts object recognition but not spatial working memory in the rat. *Eur J Neurosci.* 2005;21(8):2263-70.

173. Winters BD, Bussey TJ. Transient inactivation of perirhinal cortex disrupts encoding, retrieval, and consolidation of object recognition memory. *J Neurosci.* 2005;25(1):52-61.

174. Yau SY, Li A, So KF. Involvement of Adult Hippocampal Neurogenesis in Learning and Forgetting. *Neural Plast.* 2015;2015:717958.

175. Yu X, Li Z, Zheng H, Ho J, Chan MT, Wu WK. Protective roles of melatonin in central nervous system diseases by regulation of neural stem cells.

1 Cell Prolif. 2017;50(2).

2 176. Fredrich M, Hampel M, Seidel K, Christ E, Korf HW. Impact of melatonin
3 receptor-signaling on Zeitgeber time-dependent changes in cell proliferation and
4 apoptosis in the adult murine hippocampus. *Hippocampus*. 2017;27(5):495-506.

5 177. Frielingsdorf H, Simpson DR, Thal LJ, Pizzo DP. Nerve growth factor
6 promotes survival of new neurons in the adult hippocampus. *Neurobiol Dis*.
7 2007;26(1):47-55.

8 178. Tan DX. Melatonin and brain. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8(3):161.

9 179. Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development
10 and function. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(1):7-23.

11 180. Timper K, Bruning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and
12 energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech*. 2017;10(6):679-89.

13 181. Valdearcos M, Douglass JD, Robblee MM, Dorfman MD, Stifler DR,
14 Bennett ML, et al. Microglial Inflammatory Signaling Orchestrates the
15 Hypothalamic Immune Response to Dietary Excess and Mediates Obesity
16 Susceptibility. *Cell Metab*. 2017;26(1):185-97 e3.

17 182. Garcia-Caceres C, Balland E, Prevot V, Luquet S, Woods SC, Koch M, et
18 al. Role of astrocytes, microglia, and tanycytes in brain control of systemic
19 metabolism. *Nat Neurosci*. 2019;22(1):7-14.

20 183. Kleinridders A, Cai W, Cappellucci L, Ghazarian A, Collins WR, Vienberg
21 SG, et al. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes
22 behavioral disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(11):3463-8.

23 184. Sierra A, Encinas JM, Deudero JJ, Chancey JH, Enikolopov G,
24 Overstreet-Wadiche LS, et al. Microglia shape adult hippocampal neurogenesis
25 through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell*. 2010;7(4):483-95.

26 185. Lee CH, Kim HJ, Lee YS, Kang GM, Lim HS, Lee SH, et al.
27 Hypothalamic Macrophage Inducible Nitric Oxide Synthase Mediates Obesity-
28 Associated Hypothalamic Inflammation. *Cell Rep*. 2018;25(4):934-46 e5.

29 186. Tang Y, Purkayastha S, Cai D. Hypothalamic microinflammation: a
30 common basis of metabolic syndrome and aging. *Trends Neurosci*.
31 2015;38(1):36-44.

32 187. Kalin S, Heppner FL, Bechmann I, Prinz M, Tschop MH, Yi CX.
33 Hypothalamic innate immune reaction in obesity. *Nat Rev Endocrinol*.
34 2015;11(6):339-51.

35 188. Sominsky L, De Luca S, Spencer SJ. Microglia: Key players in
36 neurodevelopment and neuronal plasticity. *Int J Biochem Cell Biol*. 2018;94:56-

60.

189. Borsini A, Zunszain PA, Thuret S, Pariante CM. The role of inflammatory cytokines as key modulators of neurogenesis. *Trends Neurosci.* 2015;38(3):145-57.

190. Lucassen PJ, Oomen CA, Naninck EF, Fitzsimons CP, van Dam AM, Czeh B, et al. Regulation of Adult Neurogenesis and Plasticity by (Early) Stress, Glucocorticoids, and Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(9):a021303.

191. Chesnokova V, Pechnick RN, Wawrowsky K. Chronic peripheral inflammation, hippocampal neurogenesis, and behavior. *Brain Behav Immun.* 2016;58:1-8.

192. Leiter O, Kempermann G, Walker TL. A Common Language: How Neuroimmunological Cross Talk Regulates Adult Hippocampal Neurogenesis. *Stem Cells Int.* 2016;2016:1681590.

193. Fan LW, Pang Y. Dysregulation of neurogenesis by neuroinflammation: key differences in neurodevelopmental and neurological disorders. *Neural Regen Res.* 2017;12(3):366-71.

194. Hoeijmakers L, Heinen Y, van Dam AM, Lucassen PJ, Korosi A. Microglial Priming and Alzheimer's Disease: A Possible Role for (Early) Immune Challenges and Epigenetics? *Front Hum Neurosci.* 2016;10:398.

195. Lee SH, Zabolotny JM, Huang H, Lee H, Kim YB. Insulin in the nervous system and the mind: Functions in metabolism, memory, and mood. *Mol Metab.* 2016;5(8):589-601.

196. Fadel JR, Reagan LP. Stop signs in hippocampal insulin signaling: the role of insulin resistance in structural, functional and behavioral deficits. *Curr Opin Behav Sci.* 2016;9:47-54.

197. Grillo CA, Piroli GG, Lawrence RC, Wrihten SA, Green AJ, Wilson SP, et al. Hippocampal Insulin Resistance Impairs Spatial Learning and Synaptic Plasticity. *Diabetes.* 2015;64(11):3927-36.

198. Ferrario CR, Reagan LP. Insulin-mediated synaptic plasticity in the CNS: Anatomical, functional and temporal contexts. *Neuropharmacology.* 2018;136(Pt B):182-91.

199. Soto M, Cai W, Konishi M, Kahn CR. Insulin signaling in the hippocampus and amygdala regulates metabolism and neurobehavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019.

200. Gurel-Gokmen B, Ipekci H, Oktay S, Alev B, Ustundag UV, Ak E, et al.

- 1 Melatonin improves hyperglycemia induced damages in rat brain. *Diabetes*
2 *Metab Res Rev.* 2018;34(8):e3060.
- 3 201. Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Galano A, Zhou XJ, Xu B.
4 Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging
5 Actions. *Molecules.* 2018;23(2).
- 6 202. Acuna-Castroviejo D, Rahim I, Acuna-Fernandez C, Fernandez-Ortiz M,
7 Solera-Marin J, Sayed RKA, et al. Melatonin, clock genes and mitochondria in
8 sepsis. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(21):3965-87.
- 9 203. Hardeland R. Recent Findings in Melatonin Research and Their
10 Relevance to the CNS. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2018;18(2):102-14.
- 11 204. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, Jou MJ, Galano A, Xu B. Melatonin
12 as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol*
13 *Life Sci.* 2017;74(21):3863-81.
- 14 205. Marco EM, Velarde E, Llorente R, Laviola G. Disrupted Circadian
15 Rhythm as a Common Player in Developmental Models of Neuropsychiatric
16 Disorders. *Curr Top Behav Neurosci.* 2016;29:155-81.