

ADRIANO ZAGER

**A ativação imune materna e os efeitos sobre a imunidade,
neuroinflamação e desenvolvimento da encefalomielite
autoimune experimental na prole de camundongos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Departamento:

Patologia

Área de concentração:

Patologia Experimental e Comparada

Orientador:

Prof. Dr. João Palermo Neto

São Paulo

2013

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.2873
FMVZ

Zager, Adriano

A ativação imune materna e os efeitos sobre a imunidade, neuroinflamação e desenvolvimento da encefalomielite autoimune experimental na prole de camundongos. / Adriano Zager. -- 2013.
146 f. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Patologia, São Paulo, 2013.

Programa de Pós-Graduação: Patologia Experimental e Comparada.

Área de concentração: Patologia Experimental e Comparada.

Orientador: Prof. Dr. João Palermo-Neto.

1. Ativação imune materna. 2. Imunidade mediada por células. 3. Citocinas Th1/Th2/Th17. 4. Neuroinflamação. 5. Encefalomielite autoimune experimental. I. Título.

RESUMO

ZAGER, A. **A ativação imune materna e os efeitos sobre a imunidade, neuroinflamação e desenvolvimento da encefalomielite autoimune experimental na prole de camundongos.** [Maternal immune activation and the effects on immunity, neuroinflammation and development of experimental autoimmune encephalomyelitis in the offspring]. 2013. 146 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Experiências vivenciadas durante o período pré-natal são determinantes para a saúde do feto. A ocorrência de infecções maternas e a consequente ativação do sistema imune da mãe ocasionam uma série de alterações estruturais e funcionais no cérebro da prole, podendo predispor o indivíduo a transtornos psiquiátricos na vida pós-natal, como esquizofrenia e autismo. No entanto, estudos que investigam as alterações imunes na prole ainda são escassos na literatura. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar, na prole, o impacto da ativação imune materna sobre a atividade imune periférica, a resposta imune-inflamatória no sistema nervoso central (SNC), e sobre o desenvolvimento da encefalomielite autoimune experimental (EAE), o modelo murino de Esclerose Múltipla. Camundongos fêmeas prenhes receberam uma administração de salina ou lipopolissacarídeo (LPS) ao final da gestação (dia gestacional 17) e, quando adulta, a prole foi submetida a 3 experimentos principais, analisando: (1) produção de citocinas, atividade de células da periferia e desenvolvimento da hipersensibilidade do tipo tardia; (2) produção de mediadores inflamatórios por células residentes do SNC e; (3) desenvolvimento dos sintomas clínicos e da resposta imune no decorrer da EAE. Nossos resultados mostraram que a ativação imune materna provocou na prole alterações imunes periféricas, como aumento da produção de Interleucina(IL)-12 e exacerbação da resposta de hipersensibilidade do tipo tardia; potencialização da produção das citocinas IL-1 β e IL-6 em cultura primária de células residentes do SNC e; piora na severidade dos sintomas clínicos causados pela EAE, que coincide com aumento do infiltrado de linfócitos e macrófagos no SNC e ativação imune-inflamatória das células da glia. Tomados em seu conjunto, os dados do presente trabalho sugerem que condições inflamatórias durante a gestação, particularmente

durante o final da gestação, podem predispor o feto a distúrbios autoimunes e neurodegenerativos na vida adulta.

Palavras-chave: Ativação imune materna. Imunidade mediada por células. Citocinas Th1/Th2/Th17. Neuroinflamação. Encefalomielite autoimune experimental.

ABSTRACT

ZAGER, A. **Maternal immune activation and the effects on immunity, neuroinflammation and development of experimental autoimmune encephalomyelitis in the offspring.** [A ativação imune materna e os efeitos sobre a imunidade, neuroinflamação e desenvolvimento da encefalomyelite autoimune experimental na prole de camundongos]. 2013. 146 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Prenatal period experiences are crucial for the fetal health. The occurrence of maternal infections and subsequent maternal immune system activation cause a number of structural and functional changes in the brain of the offspring that may predispose individuals to psychiatric disorders in post-natal life, such as schizophrenia and autism. However, studies investigating offspring's immune alterations are still scarce in the literature. The aim of this study was to evaluate, in mice offspring taken from LPS-treated dams, the impact of maternal immune activation on peripheral immune cell activity, central nervous system (CNS) inflammatory response, and development of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), the murine model of multiple sclerosis. Pregnant female mice received a dose of either saline or lipopolysaccharide (LPS) during late gestation (gestational day 17), and offspring were used in three experiments to analyze: (1) cytokine production and activity by peripheral immune cells and development of delayed type hypersensitivity, (2) production of inflammatory mediators by resident CNS cells and, (3) development of clinical symptoms and immune response during the course of EAE. Our results showed that maternal immune activation resulted in immune alterations in the offspring, such as increased peripheral production of interleukin (IL) -12 and exacerbated response of delayed-type hypersensitivity; enhancement of IL-1 β and IL-6 productions in primary CNS resident cells culture and; increased severity of EAE clinical symptoms, which is positively correlated with the increased lymphocytes and macrophages infiltration within the CNS and also with the immune-inflammatory activation of glial cells. Taken together, the data from this study suggest that inflammatory conditions during pregnancy, especially during the late pregnancy, may predispose the fetus to autoimmune and neurodegenerative disorders in adulthood.

Keywords: Maternal immune activation. Cell-mediated immunity. Th1/Th2/Th17 cytokines. Neuroinflammation. Experimental autoimmune encephalomyelitis.

1 INTRODUÇÃO

Desde a primeira descrição da síndrome da adaptação geral, feita por Hans Selye em 1936, e da introdução do termo “estresse” em medicina, ficou evidente que estados mentais afetam a fisiologia de um organismo, particularmente o sistema imune. A partir daí, evidências crescentes indicaram que essa interação entre os sistemas nervoso e imune é recíproca, fornecendo as bases da neuroimunomodulação.

Atualmente sabe-se que existe uma interação bi-direcional entre o sistema nervoso e o sistema imune que se manifesta através de um equilíbrio dinâmico tanto em condições fisiológicas como, principalmente, patológicas. Por um lado, mediadores produzidos por células imunes, como citocinas e prostaglandinas, agem no sistema nervoso central (SNC), modulando a atividade de neurônios e causando alterações na neurotransmissão e no comportamento.

Por outro lado, a ativação do sistema nervoso autônomo simpático assim como do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) modulam a atividade do sistema imune de maneira dependente da intensidade e da duração do estímulo estressor. Levando-se em consideração que órgãos linfóides como baço, linfonodo e timo possuem inervações simpáticas e também respondem aos glicocorticóides, estressores, quando aplicados de forma aguda, estimulam a atividade de certas células, melhorando a resposta imune; por outro lado, estressores crônicos prejudicam a imunidade, principalmente o perfil de citocinas Th1. Não obstante, esse fenômeno pode ser modulado também por receptores de outros neurotransmissores presentes em células imunes como, por exemplo, receptores glutamatérgicos, colinérgicos e adrenérgicos.

Apesar das evidências crescentes indicarem que os sistemas nervoso e imune estão intrinsecamente conectados, podendo um controlar e regular a função do outro, essa relação não está muito esclarecida no que diz respeito ao período gestacional. Modelos animais em que estressores ou desafios imunes são aplicados nas mães prenhes são uma importante ferramenta para o estudo das interações neuroimunes; em especial, mostram a importância do ambiente gestacional para a

fisiologia do feto, mesmo após seu nascimento. Nesse sentido, ainda são escassos os estudos que correlacionam a ativação imune pré-natal com o aparecimento de distúrbios imunológicos e doenças neurodegenerativas na vida adulta, como a esclerose múltipla, sendo o foco do presente trabalho.

7 CONCLUSÕES

7.1 CONCLUSÕES ESPECÍFICAS

A ativação imune materna com LPS ao final da gestação provocou na prole:

- Alterações imunes periféricas, como aumento da produção de IL-12 e diminuição de IL-10 por APCs;
- Exacerbação da resposta de hipersensibilidade do tipo tardia, sugestivo de imunidade de perfil Th1 aumentada;
- Potencialização da produção de citocinas pró-inflamatórias e nitritos em cultura primária de células residentes do SNC estimuladas *in vitro*;
- Piora na severidade dos sintomas clínicos e no prejuízo motor causados pela encefalomielite autoimune experimental (EAE);
- Aumento do infiltrado inflamatório no SNC característico da EAE, como céls Th1, Th17 e macrófagos;
- Ativação imune-inflamatória das células da glia durante a EAE, como aumento da expressão de MHC II pela microglia e GFAP por astrócitos;
- Aumento da frequência de APCs ativadas e da produção de IL-17 e IL-6 no baço de animais imunizados para EAE.

7.2 CONCLUSÃO GERAL

Tomados em seu conjunto, os resultados da presente tese indicam que a ativação imune materna provocada pela administração de LPS ao final da gestação causou, na prole adulta, alterações imunes periféricas condizentes com o aumento

da imunidade mediada por células. No SNC, a ativação imune materna potencializou a resposta neuroinflamatória das células residentes (glia) em cultura primária.

Sugere-se que essas alterações imunes observadas na periferia e no SNC da prole tenham causado uma piora na severidade dos sintomas da encefalomielite autoimune experimental, fato este que correlacionou-se positivamente com aumento global de células infiltrantes no SNC e concomitante gliose. Dessa forma, podemos concluir que condições inflamatórias durante a gestação, particularmente no final da gestação, predispõem o feto a distúrbios autoimunes e neurodegenerativos na vida adulta.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007.

AISEMBERG, J.; VERCELLI, C.; WOLFSON, M.; SALAZAR, A. I.; OSYCKA-SALUT, C.; BILLI, S.; RIBEIRO, M. L.; FARINA, M.; FRANCHI, A. M. Inflammatory agents involved in septic miscarriage. **Neuroimmunomodulation**, v. 17, n. 3, p. 150-152, 2010.

ASHDOWN, H.; DUMONT, Y.; NG, M.; POOLE, S.; BOKSA, P.; LUHESHI, G. N. The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. **Mol Psychiatry**, v. 11, n. 1, p. 47-55, 2006.

BAILEY, S. L.; SCHREINER, B.; MCMAHON, E. J.; MILLER, S. D. CNS myeloid DCs presenting endogenous myelin peptides 'preferentially' polarize CD4+ T(H)-17 cells in relapsing EAE. **Nat Immunol**, v. 8, n. 2, p. 172-180, 2007.

BELOOSESKY, R.; MARAVI, N.; WEINER, Z.; KHATIB, N.; AWAD, N.; BOLES, J.; ROSS, M. G.; ITSKOVITZ-ELDOR, J. Maternal lipopolysaccharide-induced inflammation during pregnancy programs impaired offspring innate immune responses. **Am J Obstet Gynecol**, v. 203, n. 2, p. 185 e181-184, 2010.

BERNARDI, M. M.; KIRSTEN, T. B.; MATSUOKA, S. M.; TEODOROV, E.; HABR, S. F.; PENTEADO, S. H.; PALERMO-NETO, J. Prenatal lipopolysaccharide exposure affects maternal behavior and male offspring sexual behavior in adulthood. **Neuroimmunomodulation**, v. 17, n. 1, p. 47-55, 2010.

BETTELLI, E.; CARRIER, Y.; GAO, W.; KORN, T.; STROM, T. B.; OUKKA, M.; WEINER, H. L.; KUCHROO, V. K. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. **Nature**, v. 441, n. 7090, p. 235-238, 2006.

BILBO, S. D.; SCHWARZ, J. M. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. **Front Behav Neurosci**, v. 3, n. 14, 2009.

BILBO, S. D.; SMITH, S. H.; SCHWARZ, J. M. A Lifespan Approach to Neuroinflammatory and Cognitive Disorders: A Critical Role for Glia. **J Neuroimmune Pharmacol**, v. 7, n. 1, p.24-41, 2011.

CARSON, M. J.; DOOSE, J. M.; MELCHIOR, B.; SCHMID, C. D.; PLOIX, C. C. CNS immune privilege: hiding in plain sight. **Immunol Rev**, v. 213, p. 48-65, 2006.

CARSON, M. J.; REILLY, C. R.; SUTCLIFFE, J. G.; LO, D. Mature microglia resemble immature antigen-presenting cells. **Glia**, v. 22, n. 1, p. 72-85, 1998.

- CARVEY, P. M.; CHANG, Q.; LIPTON, J. W.; LING, Z. Prenatal exposure to the bacteriotoxin lipopolysaccharide leads to long-term losses of dopamine neurons in offspring: a potential, new model of Parkinson's disease. **Front Biosci**, v. 8, p. s826-837, 2003.
- CUNNINGHAM, C. Microglia and neurodegeneration: The role of systemic inflammation. **Glia**, v. 61, n. 1, p. 71-90, 2013.
- DENNEY, J. M.; CULHANE, J. F. Bacterial vaginosis: A problematic infection from both a perinatal and neonatal perspective. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v. 14, n. 4, p. 200-203, 2009.
- FARO, S.; FENNER, D. E. Urinary tract infections. **Clin Obstet Gynecol**, v. 41, n. 3, p. 744-754, 1998.
- FERNANDES DE ABREU, D. A.; LANDEL, V.; FERON, F. Seasonal, gestational and postnatal influences on multiple sclerosis: the beneficial role of a vitamin D supplementation during early life. **J Neurol Sci**, v. 311, n. 1-2, p. 64-68, 2011.
- FORTIER, M. E.; JOOBER, R.; LUHESHI, G. N.; BOKSA, P. Maternal exposure to bacterial endotoxin during pregnancy enhances amphetamine-induced locomotion and startle responses in adult rat offspring. **J Psychiatr Res**, v. 38, n. 3, p. 335-345, 2004.
- GIOVANNONI, G.; EBERS, G. Multiple sclerosis: the environment and causation. **Curr Opin Neurol**, v. 20, n. 3, p. 261-268, 2007.
- GIOVANOLI, S.; ENGLER, H.; ENGLER, A.; RICHETTO, J.; VOGET, M.; WILLI, R.; WINTER, C.; RIVA, M. A.; MORTENSEN, P. B.; SCHEDLOWSKI, M.; MEYER, U. Stress in puberty unmasks latent neuropathological consequences of prenatal immune activation in mice. **Science**, v. 339, n. 6123, p. 1095-1099, 2013.
- GIRALT, M.; RAMOS, R.; QUINTANA, A.; FERRER, B.; ERTA, M.; CASTRO-FREIRE, M.; COMES, G.; SANZ, E.; UNZETA, M.; PIFARRE, P.; GARCIA, A.; CAMPBELL, I. L.; HIDALGO, J. Induction of atypical EAE mediated by transgenic production of IL-6 in astrocytes in the absence of systemic IL-6. **Glia**, v. 61, n. 4, p. 587-600, 2013.
- GLASS, C. K.; SAIJO, K.; WINNER, B.; MARCHETTO, M. C.; GAGE, F. H. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 918-934, 2010.
- GOLAN, H. M.; LEV, V.; HALLAK, M.; SOROKIN, Y.; HULEIHEL, M. Specific neurodevelopmental damage in mice offspring following maternal inflammation during pregnancy. **Neuropharmacology**, v. 48, n. 6, p. 903-917, 2005.
- GRETER, M.; HEPPNER, F. L.; LEMOS, M. P.; ODERMATT, B. M.; GOEBELS, N.; LAUFER, T.; NOELLE, R. J.; BECHER, B. Dendritic cells permit immune invasion of the CNS in an animal model of multiple sclerosis. **Nat Med**, v. 11, n. 3, p. 328-334, 2005.

- HANDEL, A. E.; HANDUNNETTHI, L.; GIOVANNONI, G.; EBERS, G. C.; RAMAGOPALAN, S. V. Genetic and environmental factors and the distribution of multiple sclerosis in Europe. **Eur J Neurol**, v. 17, n. 9, p. 1210-1214, 2010.
- HEPPNER, F. L.; GRETER, M.; MARINO, D.; FALSIG, J.; RAIVICH, G.; HOVELMEYER, N.; WAISMAN, A.; RULICKE, T.; PRINZ, M.; PRILLER, J.; BECHER, B.; AGUZZI, A. Experimental autoimmune encephalomyelitis repressed by microglial paralysis. **Nat Med**, v. 11, n. 2, p. 146-152, 2005.
- HIROTA, K.; MARTIN, B.; VELDHOFEN, M. Development, regulation and functional capacities of Th17 cells. **Semin Immunopathol**, v. 32, n. 1, p. 3-16, 2010.
- HODYL, N. A.; KRIVANEK, K. M.; LAWRENCE, E.; CLIFTON, V. L.; HODGSON, D. M. Prenatal exposure to a pro-inflammatory stimulus causes delays in the development of the innate immune response to LPS in the offspring. **J Neuroimmunol**, v. 190, n. 1-2, p. 61-71, 2007.
- HOEK, R. M.; RUULS, S. R.; MURPHY, C. A.; WRIGHT, G. J.; GODDARD, R.; ZURAWSKI, S. M.; BLOM, B.; HOMOLA, M. E.; STREIT, W. J.; BROWN, M. H.; BARCLAY, A. N.; SEDGWICK, J. D. Down-regulation of the macrophage lineage through interaction with OX2 (CD200). **Science**, v. 290, n. 5497, p. 1768-1771, 2000.
- HOLLADAY, S. D.; SMIALOWICZ, R. J. Development of the murine and human immune system: differential effects of immunotoxicants depend on time of exposure. **Environ Health Perspect**, v. 108, p. 463-473, 2000. Supplement, 3.
- HSIAO, E. Y.; PATTERSON, P. H. Activation of the maternal immune system induces endocrine changes in the placenta via IL-6. **Brain Behav Immun**, v. 25, n. 4, p. 604-615, 2011.
- KANG, Z.; ALTUNTAS, C. Z.; GULEN, M. F.; LIU, C.; GILTIAY, N.; QIN, H.; LIU, L.; QIAN, W.; RANSOHOFF, R. M.; BERGMANN, C.; STOHLMAN, S.; TUOHY, V. K.; LI, X. Astrocyte-restricted ablation of interleukin-17-induced Act1-mediated signaling ameliorates autoimmune encephalomyelitis. **Immunity**, v. 32, n. 3, p. 414-425, 2010.
- KIRSTEN, T. B.; DE OLIVEIRA, B. P.; DE OLIVEIRA, A. P.; KIELING, K.; DE LIMA, W. T.; PALERMO-NETO, J.; BERNARDI, M. M. Single early prenatal lipopolysaccharide exposure prevents subsequent airway inflammation response in an experimental model of asthma. **Life Sci**, v. 89, n. 1-2, p. 15-19, 2011.
- KIRSTEN, T. B.; TARICANO, M.; FLORIO, J. C.; PALERMO-NETO, J.; BERNARDI, M. M. Prenatal lipopolysaccharide reduces motor activity after an immune challenge in adult male offspring. **Behav Brain Res**, v. 211, n. 1, p. 77-82, 2010a.
- KIRSTEN, T. B.; TARICANO, M.; MAIORKA, P. C.; PALERMO-NETO, J.; BERNARDI, M. M. Prenatal lipopolysaccharide reduces social behavior in male offspring. **Neuroimmunomodulation**, v. 17, n. 4, p. 240-251, 2010b.
- KORNEK, B.; LASSMANN, H. Neuropathology of multiple sclerosis-new concepts. **Brain Res Bull**, v. 61, n. 3, p. 321-326, 2003.

- KRSTIC, D.; MADHUSUDAN, A.; DOEHNER, J.; VOGEL, P.; NOTTER, T.; IMHOF, C.; MANALASTAS, A.; HILFIKER, M.; PFISTER, S.; SCHWERDEL, C.; RIETHER, C.; MEYER, U.; KNUESSEL, I. Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice. **J Neuroinflammation**, v. 9, n. 151, 2012.
- KYLE, U. G.; PICHARD, C. The Dutch Famine of 1944-1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 9, n. 4, p. 388-394, 2006.
- LANDRETH, K. S. Critical windows in development of the rodent immune system. **Hum Exp Toxicol**, v. 21, n. 9-10, p. 493-498, 2002.
- LIBBEY, J. E.; TSUNODA, I.; FUJINAMI, R. S. Studies in the modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis. **J Neuroimmune Pharmacol**, v. 5, n. 2, p. 168-175, 2010.
- LING, Z.; CHANG, Q. A.; TONG, C. W.; LEURGANS, S. E.; LIPTON, J. W.; CARVEY, P. M. Rotenone potentiates dopamine neuron loss in animals exposed to lipopolysaccharide prenatally. **Exp Neurol**, v. 190, n. 2, p. 373-383, 2004a.
- LING, Z.; GAYLE, D. A.; MA, S. Y.; LIPTON, J. W.; TONG, C. W.; HONG, J. S.; CARVEY, P. M. In utero bacterial endotoxin exposure causes loss of tyrosine hydroxylase neurons in the postnatal rat midbrain. **Mov Disord**, v. 17, n. 1, p. 116-124, 2002.
- LING, Z.; ZHU, Y.; TONG, C.; SNYDER, J. A.; LIPTON, J. W.; CARVEY, P. M. Progressive dopamine neuron loss following supra-nigral lipopolysaccharide (LPS) infusion into rats exposed to LPS prenatally. **Exp Neurol**, v. 199, n. 2, p. 499-512, 2006.
- LING, Z. D.; CHANG, Q.; LIPTON, J. W.; TONG, C. W.; LANDERS, T. M.; CARVEY, P. M. Combined toxicity of prenatal bacterial endotoxin exposure and postnatal 6-hydroxydopamine in the adult rat midbrain. **Neuroscience**, v. 124, n. 3, p. 619-628, 2004b.
- LITTLE, A. R.; O'CALLAGHA, J. P. Astrogliosis in the adult and developing CNS: is there a role for proinflammatory cytokines? **Neurotoxicology**, v. 22, n. 5, p. 607-618, 2001.
- LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. **Methods**, v. 25, n. 4, p. 402-408, 2001.
- MANDAL, M.; MARZOUK, A. C.; DONNELLY, R.; PONZIO, N. M. Maternal immune stimulation during pregnancy affects adaptive immunity in offspring to promote development of TH17 cells. **Brain Behav Immunity**, v. 25, n. 5, p. 863-871, 2010a.
- MANDAL, M.; MARZOUK, A. C.; DONNELLY, R.; PONZIO, N. M. Preferential development of Th17 cells in offspring of immunostimulated pregnant mice. **J Reprod Immunol**, v. 87, n. 1-2, p. 97-100, 2010b.

- MCRAE, B. L.; VANDERLUGT, C. L.; DAL CANTO, M. C.; MILLER, S. D. Functional evidence for epitope spreading in the relapsing pathology of experimental autoimmune encephalomyelitis. **J Exp Med**, v. 182, n. 1, p. 75-85, 1995.
- MEUTH, S. G.; SIMON, O. J.; GRIMM, A.; MELZER, N.; HERRMANN, A. M.; SPITZER, P.; LANDGRAF, P.; WIENDL, H. CNS inflammation and neuronal degeneration is aggravated by impaired CD200-CD200R-mediated macrophage silencing. **J Neuroimmunol**, v. 194, n. 1-2, p. 62-69, 2008.
- MEYER, U.; ENGLER, A.; WEBER, L.; SCHEDLOWSKI, M.; FELDON, J. Preliminary evidence for a modulation of fetal dopaminergic development by maternal immune activation during pregnancy. **Neuroscience**, v. 154, n. 2, p. 701-709, 2008a.
- MEYER, U.; FELDON, J.; FATEMI, S. H. In-vivo rodent models for the experimental investigation of prenatal immune activation effects in neurodevelopmental brain disorders. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 33, n. 7, p. 1061-1079, 2009.
- MEYER, U.; KNUESEL, I.; NYFFELER, M.; FELDON, J. Chronic clozapine treatment improves prenatal infection-induced working memory deficits without influencing adult hippocampal neurogenesis. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 208, n. 4, p. 531-543, 2010.
- MEYER, U.; NYFFELER, M.; SCHWENDENER, S.; KNUESEL, I.; YEE, B. K.; FELDON, J. Relative prenatal and postnatal maternal contributions to schizophrenia-related neurochemical dysfunction after in utero immune challenge. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 2, p. 441-456, 2008b.
- MEYER, U.; NYFFELER, M.; YEE, B. K.; KNUESEL, I.; FELDON, J. Adult brain and behavioral pathological markers of prenatal immune challenge during early/middle and late fetal development in mice. **Brain Behav Immun**, v. 22, n. 4, p. 469-486, 2008c.
- MEYER, U.; SPOERRI, E.; YEE, B. K.; SCHWARZ, M. J.; FELDON, J. Evaluating early preventive antipsychotic and antidepressant drug treatment in an infection-based neurodevelopmental mouse model of schizophrenia. **Schizophr Bull**, v. 36, n. 3, p. 607-623, 2008d.
- MEYER, U.; YEE, B. K.; FELDON, J. The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse? **Neuroscientist**, v. 13, n. 3, p. 241-256, 2007.
- NOSEWORTHY, J. H.; LUCCHINETTI, C.; RODRIGUEZ, M.; WEINSHENKER, B. G. Multiple sclerosis. **N Engl J Med**, v. 343, n. 13, p. 938-952, 2000.
- OZAWA, K.; HASHIMOTO, K.; KISHIMOTO, T.; SHIMIZU, E.; ISHIKURA, H.; IYO, M. Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental animal model of schizophrenia. **Biol Psychiatry**, v. 59, n. 6, p. 546-554, 2006.

PAINTER, R. C.; ROSEBOOM, T. J.; BLEKER, O. P. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. **Reprod Toxicol**, v. 20, n. 3, p. 345-352, 2005.

RIBEIRO, A.; FERRAZ-DE-PAULA, V.; PINHEIRO, M. L.; SAKAI, M.; COSTA-PINTO, F. A.; PALERMO-NETO, J. Anandamide prior to sensitization increases cell-mediated immunity in mice. **Int Immunopharmacol**, v. 10, n. 4, p. 431-439, 2010.

RITZ, B.; WILHELM, M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: methodologic issues in an emerging field. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**, v. 102, n. 2, p. 182-190, 2008.

ROMERO, E.; ALI, C.; MOLINA-HOLGADO, E.; CASTELLANO, B.; GUAZA, C.; BORRELL, J. Neurobehavioral and immunological consequences of prenatal immune activation in rats. Influence of antipsychotics. **Neuropsychopharmacology**, v. 32, n. 8, p. 1791-1804, 2007.

SHRIKANT, P.; BENVENISTE, E. N. The central nervous system as an immunocompetent organ: role of glial cells in antigen presentation. **J Immunol**, v. 157, n. 5, p. 1819-1822, 1996.

SMITH, S. E.; LI, J.; GARBETT, K.; MIRNICS, K.; PATTERSON, P. H. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. **J Neurosci**, v. 27, n. 40, p. 10695-10702, 2007.

SOSPEDRA, M.; MARTIN, R. Immunology of multiple sclerosis. **Annu Rev Immunol**, v. 23, p. 683-747, 2005.

STREIT, W. J.; MRAK, R. E.; GRIFFIN, W. S. Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective. **J Neuroinflammation**, v. 1, n. 1, p. 14, 2004.

TOMPKINS, S. M.; PADILLA, J.; DAL CANTO, M. C.; TING, J. P.; VAN KAER, L.; MILLER, S. D. De novo central nervous system processing of myelin antigen is required for the initiation of experimental autoimmune encephalomyelitis. **J Immunol**, v. 168, n. 8, p. 4173-4183, 2002.

VILTART, O.; VANBESIEN-MAILLIOT, C. C. Impact of prenatal stress on neuroendocrine programming. **ScientificWorldJournal**, v. 7, p. 1493-1537, 2007.

WINTER, C.; DJODARI-IRANI, A.; SOHR, R.; MORGENSTERN, R.; FELDON, J.; JUCKEL, G.; MEYER, U. Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal neurotransmitter levels in the adult brain: implications for brain disorders of neurodevelopmental origin such as schizophrenia. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 12, n. 4, p. 513-524, 2009.

YANG, J. F.; TAO, H. Q.; LIU, Y. M.; ZHAN, X. X.; LIU, Y.; WANG, X. Y.; WANG, J. H.; MU, L. L.; YANG, L. L.; GAO, Z. M.; KONG, Q. F.; WANG, G. Y.; HAN, J. H.; SUN, B.; LI, H. L. Characterization of the interaction between astrocytes and encephalitogenic lymphocytes during the development of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in mice. **Clin Exp Immunol**, v. 170, n. 3, p. 254-265, 2012.

- ZAGER, A.; MENNECIER, G.; PALERMO-NETO, J. Maternal immune activation in late gestation enhances locomotor response to acute but not chronic amphetamine treatment in male mice offspring: Role of the D1 receptor. **Behav Brain Res**, v. 232, n. 1, p. 30-36, 2012.
- ZHANG, X.; SLIWOWSKA, J. H.; WEINBERG, J. Prenatal alcohol exposure and fetal programming: effects on neuroendocrine and immune function. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 230, n. 6, p. 376-388, 2005.
- ZHU, J.; PAUL, W. E. Heterogeneity and plasticity of T helper cells. **Cell Res**, v. 20, n. 1, p. 4-12, 2010.
- ZUCKERMAN, L.; REHAVI, M.; NACHMAN, R.; WEINER, I. Immune activation during pregnancy in rats leads to a postpubertal emergence of disrupted latent inhibition, dopaminergic hyperfunction, and altered limbic morphology in the offspring: a novel neurodevelopmental model of schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, v. 28, n. 10, p. 1778-1789, 2003.