

Care colleghe e cari colleghi SIPNEI

Siamo un gruppo di soci, che vengono da percorsi differenti ma accomunati dal desiderio di conoscere e dalla volontà di apprendere e migliorarci ogni giorno; curiosi per natura, abbiamo nutrito questo progetto perché diventasse uno stimolo per i professionisti Sipnei della cura integrata, con l'intento di potenziare la prevenzione nell'infanzia in funzione di adulti più sani e resilienti.

Grazie al sostegno e allo stimolo del Prof. Francesco Bottaccioli, la rassegna vorrà essere uno strumento di approfondimento e di studio per altri professionisti che condividono l'interesse verso la Psiconeuroendocrinoimmunologia, con particolare riferimento alle prime età della vita.

La rassegna, che arriverà al vostro indirizzo email alla fine di ogni mese, sarà composta da tre articoli principali, ciascuno dei quali è arricchito da articoli correlati.

Contributi a cura di:

Dott. Stefania Carbonella, psicologa psicoterapeuta, Torino

Dott. Marilena Coniglio, psicologa psicoterapeuta, Cassano d'Adda (MI) e Milano

Dott. Gloria Curati - osteopata fisioterapista, Parma

Dott. Mariapia de Bari - osteopata fisioterapista, Roma e Molfetta (BA)

Dott. Roberta Dell'Acqua – psicologa psicoterapeuta, Legnano (MI)

Dott. Lisa Gaiarsa – osteopata, Vicenza

Dott. Vera Gandini - medico pediatra, Busto Arsizio (VA)

Dott. Federica Lavista – medico psicoterapeuta, Torino

Dott. Eleonora Lombardi Mistura - medico pediatra, Carvico (BG)

Arch. Silvia Moneti – architetto e insegnante, Cesena

Dott. Ornella Righi - medico pediatra, Piacenza

Dott. Rosario Savino – medico neuropsichiatra infantile, Napoli

Dott. Emanuela Stoppele - psicologa psicoterapeuta, Verona

Dott. Federica Taricco – ostetrica, Savigliano (CN)

Dott. Rossana Terni – psicologa psicoterapeuta, Vicenza e Napoli

Dott. Gloria Trapletti – medico pediatra, Cagliari

Rassegna a cura di: Dott. Vera Gandini

Oggetto della nostra rassegna è la MIA o attivazione immunitaria materna.

Negli studi, sia sull'uomo che sugli animali, con il termine MIA ci si riferisce a qualsiasi sfida immunitaria che si verifichi durante la gravidanza. I cambiamenti indotti dalla MIA nella traiettoria dello sviluppo fetale possono essere inseriti nel paradigma della teoria delle origini fetali della salute e della malattia o DoHaD (Developmental Origins of Health and Disease).

Durante lo sviluppo, il cervello è particolarmente vulnerabile agli insulti ambientali e alle infezioni materne, i cui effetti sono mediati dalla risposta immunitaria della madre.

Gli studi evidenziano come il conseguente aumento delle concentrazioni di citochine sistemiche materne (la “cytokine storm”), sia accompagnato da risposte infiammatorie sia nella placenta che nel cervello fetale.

L'esposizione all'attivazione immunitaria materna è in grado di compromettere la regolazione del sistema immunitario, di influenzare la quantità e la funzione delle cellule microgliali, interrompendo la maturazione e la potatura sinaptica, provocando il rimodellamento dei circuiti neurali e causando il deficit nella funzione e nel comportamento neurale.

Il periodo di gestazione in cui l'esposizione si verifica, l'entità, la durata e il tipo di infiammazione, sommati all'influenza di altri fattori, determinano le differenze tra gli esiti fenotipici nella prole indotti dalla MIA.

Gli studi che presentiamo e i loro correlati indagano, con l'aiuto di modelli animali, come l'esposizione all'attivazione immunitaria materna rappresenti un fattore di rischio per diverse condizioni, che si manifestano anche nell'epoca post-natale. La risposta della madre determina un'iper-reazione o una soppressione della risposta immunitaria nella prole, che favoriscono la risposta autoimmune del diabete mellito di tipo 1, l'ipersensibilità immunitaria delle malattie allergiche e la reazione immunitaria eccessiva nei disturbi dello sviluppo neurologico.

Il tema è estremamente attuale alla luce delle recenti infezioni materne da coronavirus SARS-CoV-2.

Buona lettura!

ARTICOLO 1

Cells. 2023 Feb 25;12(5):741

Influence of Immune System Abnormalities Caused by Maternal Immune Activation in the Postnatal Period

Shimizu Y, Sakata-Haga H, Saikawa Y, Hatta T. doi: 10.3390/cells12050741. PMID: 36899877; PMCID: PMC10001371.

ABSTRACT

The developmental origins of health and disease (DOHaD) indicate that fetal tissues and organs in critical and sensitive periods of development are susceptible to structural and functional changes due to the adverse environment in utero. Maternal immune activation (MIA) is one of the phenomena in DOHaD. Exposure to maternal immune activation is a risk factor for neurodevelopmental disorders, psychosis, cardiovascular diseases, metabolic diseases, and human immune disorders. It has been associated with increased levels of proinflammatory cytokines transferred from mother to fetus in the prenatal period. Abnormal immunity induced by MIA includes immune overreaction or immune response failure in offspring. Immune overreaction is a hypersensitivity response of the immune system to pathogens or allergic factor. Immune response failure could not properly fight off various pathogens. The clinical features in offspring depend on the gestation period, inflammatory magnitude, inflammatory type of MIA in the prenatal period, and exposure to prenatal inflammatory stimulation, which might induce epigenetic modifications in the immune system. An analysis of epigenetic modifications caused by adverse intrauterine environments might allow clinicians to predict the onset of diseases and disorders before or after birth.

ABSTRACT TRADOTTO

Influenza delle anomalie del sistema immunitario causate dall'attivazione immunitaria materna nel periodo postnatale

La teoria delle origini dello sviluppo della salute e della malattia (DOHaD) indica che i tessuti e gli organi fetali nei periodi critici e sensibili di sviluppo sono suscettibili a cambiamenti strutturali e funzionali dovuti all'ambiente avverso in utero. L'attivazione immunitaria materna (MIA) è uno dei fenomeni della DOHaD. L'esposizione all'attivazione immunitaria materna è un fattore di rischio per disturbi del neurosviluppo, psicosi, malattie cardiovascolari, malattie metaboliche e disturbi immunitari umani. È stata associata ad un aumento dei livelli di citochine proinfiammatorie trasferite dalla madre al feto nel periodo prenatale. L'immunità anormale indotta dalla MIA include un'eccessiva reazione

immunitaria o un deficit della risposta immunitaria nella prole. L'eccessiva reazione immunitaria è una risposta di ipersensibilità del sistema immunitario agli agenti patogeni o a un fattore allergico. Il difetto della risposta immunitaria non può combattere adeguatamente vari agenti patogeni. Le caratteristiche cliniche nella prole dipendono dal periodo di gestazione, dall'entità infiammatoria, dal tipo infiammatorio di MIA nel periodo prenatale e dall'esposizione alla stimolazione infiammatoria prenatale, che potrebbe indurre modificazioni epigenetiche nel sistema immunitario. Un'analisi delle modificazioni epigenetiche causate da ambienti intrauterini avversi potrebbe consentire ai clinici di prevedere l'insorgenza di malattie e disturbi prima o dopo la nascita.

COMMENTO

L'attivazione immunitaria materna (MIA) rientra, come suggerito nel primo articolo presentato, nel paradigma della DOHAaD (Developmental Origins of Health and Disease): le infezioni materne, le malattie autoimmuni, le allergie, l'asma, l'aterosclerosi, i tumori, attivano la risposta immunitaria materna influenzando i processi e le traiettorie dello sviluppo fetale attraverso cambiamenti disadattivi nella prole. L'articolo evidenzia come l'immunità anormale originata nel periodo prenatale continui a influenzare i tessuti e gli organi dopo la nascita, traducendosi in diverse malattie, come le malattie allergiche, il diabete di tipo 1, i disturbi del neurosviluppo.

L'evidenza epidemiologica suggerisce che il rischio di ricevere una diagnosi di disturbo del neurosviluppo, come autismo, ADHD o schizofrenia, aumenta significativamente se la madre ha avuto un'infezione virale o batterica durante il primo o il secondo trimestre di gravidanza. I modelli animali sono stati ampiamente utilizzati per capire meglio come la risposta immunitaria materna durante la gestazione possa perturbare i processi neurali influenzando lo sviluppo dei sistemi neurobiologici.

Nel primo articolo correlato, in particolare, viene evidenziata la MIA come uno dei più comuni fattori di rischio ambientale per l'autismo: l'attivazione immune materna determina infiammazione e stress ossidativo nella placenta e nel cervello, compromettendone lo sviluppo.

Nel secondo lavoro correlato, si evidenzia come la MIA agisca come "prime" per favorire i disturbi del neurosviluppo. Secondo il paradigma del "multiple-hit", sommandosi ad altri fattori di rischio sinergizzanti, come la predisposizione genetica, lo stato immunitario anormale e l'esposizione simultanea o successiva ad altre sfide ambientali, può indurre cambiamenti neuropatologici. Viene inoltre sottolineato il ruolo della placenta: attraverso una via transplacentare le citochine materne possono entrare nella circolazione fetale, attraversare la barriera emato-encefalica fetale, aumentare la permeabilità della barriera attraverso cambiamenti nell'integrità della giunzione delle cellule endoteliali e aumentare il danno degli astrociti.

Recentemente sono stati oggetto di preoccupazione i disturbi dello sviluppo fetale dovuti all'infezione materna da SARS-CoV-2 in gravidanza, dal momento che le citochine infiammatorie implicate nell'infiammazione materna e placentare possono danneggiare il cervello fetale durante le finestre chiave dello sviluppo. Uno studio recente (quarto correlato) rileva che l'infezione da SARS-CoV-2 durante la gravidanza può essere associata a disturbi dello sviluppo neurologico a un anno di età. Sono ovviamente necessari studi prospettici con una durata di follow-up più lunga per confermare questa associazione.

ARTICOLI CORRELATI

1.

Int J Mol Sci. 2023 Mar 13;24(6):5487

Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorder

Usui N, Kobayashi H, Shimada S.

doi: 10.3390/ijms24065487. PMID: 36982559; PMCID: PMC10049423.

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder (NDD) characterized by impairments in social communication, repetitive behaviors, restricted interests, and hyperesthesia/hypesthesia caused by genetic and/or environmental factors. In recent years, inflammation and oxidative stress have been implicated in the pathogenesis of ASD. In this review, we discuss the inflammation and oxidative stress in the pathophysiology of ASD, particularly focusing on maternal immune activation (MIA). MIA is a one of the common environmental risk factors for the onset of ASD during pregnancy. It induces an immune reaction in the pregnant mother's body, resulting in further inflammation and oxidative stress in the placenta and fetal brain. These negative factors cause neurodevelopmental impairments in the developing fetal brain and subsequently cause behavioral symptoms in the offspring. In addition, we also discuss the effects of anti-inflammatory drugs and antioxidants in basic studies on animals and clinical studies of ASD. Our review provides the latest findings and new insights into the involvements of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of ASD.

2.

Neuronal Signal. 2023 May 31;7(2):NS20220064

Woods RM, Lorusso JM, Fletcher J, EITaher H, McEwan F, Harris I, Kowash HM, D'Souza SW, Harte M, Hager R, Glazier JD.

Maternal immune activation and role of placenta in the prenatal programming of neurodevelopmental disorders

doi: 10.1042/NS20220064. PMID: 37332846; PMCID: PMC10273029.

Abstract

Maternal infection during pregnancy, leading to maternal immune activation (mIA) and cytokine release, increases the offspring risk of developing a variety of neurodevelopmental disorders (NDDs), including schizophrenia. Animal models have provided evidence to support these mechanistic links, with placental inflammatory responses and dysregulation of placental function implicated. This leads to changes in fetal brain cytokine balance and altered epigenetic regulation of key neurodevelopmental pathways. The prenatal timing of such mIA-evoked changes, and the accompanying fetal

developmental responses to an altered *in utero* environment, will determine the scope of the impacts on neurodevelopmental processes. Such dysregulation can impart enduring neuropathological changes, which manifest subsequently in the postnatal period as altered neurodevelopmental behaviours in the offspring. Hence, elucidation of the functional changes that occur at the molecular level in the placenta is vital in improving our understanding of the mechanisms that underlie the pathogenesis of NDDs. This has notable relevance to the recent COVID-19 pandemic, where inflammatory responses in the placenta to SARS-CoV-2 infection during pregnancy and NDDs in early childhood have been reported. This review presents an integrated overview of these collective topics and describes the possible contribution of prenatal programming through placental effects as an underlying mechanism that links to NDD risk, underpinned by altered epigenetic regulation of neurodevelopmental pathways.

3.

Curr Issues Mol Biol. 2024 Jan 2;46(1):355-366.

Maternal Influenza and Offspring Neurodevelopment

Egorova M, Egorov V, Zabrodskaya Y.

doi: 10.3390/cimb46010023. PMID: 38248325; PMCID: PMC10814929.

Abstract

This review examines the complex interactions between maternal influenza infection, the immune system, and the neurodevelopment of the offspring. It highlights the importance of high-quality studies to clarify the association between maternal exposure to the virus and neuropsychiatric disorders in the offspring. Additionally, it emphasizes that the development of accurate animal models is vital for studying the impact of infectious diseases during pregnancy and identifying potential therapeutic targets. By drawing attention to the complex nature of these interactions, this review underscores the need for ongoing research to improve the understanding and outcomes for pregnant women and their offspring.

4.

JAMA Netw Open. 2022 Jun 1;5(6):e2215787

Neurodevelopmental Outcomes at 1 Year in Infants of Mothers Who Tested Positive for SARS-CoV-2 During Pregnancy.

Edlow AG, Castro VM, Shook LL, Kaimal AJ, Perlis RH.

doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.15787. PMID: 35679048; PMCID: PMC9185175.

Abstract

Importance: Epidemiologic studies suggest maternal immune activation during pregnancy may be associated with neurodevelopmental effects in offspring. **Objective:** To evaluate whether in utero exposure to SARS-CoV-2 is associated with risk for neurodevelopmental disorders in the first 12 months after birth. **Design, setting, and participants:** This

retrospective cohort study examined live offspring of all mothers who delivered between March and September 2020 at any of 6 Massachusetts hospitals across 2 health systems. Statistical analysis was performed from October to December 2021. **Exposures:** Maternal SARS-CoV-2 infection confirmed by a polymerase chain reaction test during pregnancy.

Main outcomes and measures: Neurodevelopmental disorders determined from International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10) diagnostic codes over the first 12 months of life; sociodemographic and clinical features of mothers and offspring; all drawn from the electronic health record.

Results: The cohort included 7772 live births (7466 pregnancies, 96% singleton, 222 births to SARS-CoV-2 positive mothers), with mean (SD) maternal age of 32.9 (5.0) years; offspring were 9.9% Asian (772), 8.4% Black (656), and 69.0% White (5363); 15.1% (1134) were of Hispanic ethnicity. Preterm delivery was more likely among exposed mothers: 14.4% (32) vs 8.7% (654) ($P = .003$). Maternal SARS-CoV-2 positivity during pregnancy was associated with greater rate of neurodevelopmental diagnoses in unadjusted models (odds ratio [OR], 2.17 [95% CI, 1.24-3.79]; $P = .006$) as well as those adjusted for race, ethnicity, insurance status, offspring sex, maternal age, and preterm status (adjusted OR, 1.86 [95% CI, 1.03-3.36]; $P = .04$). Third-trimester infection was associated with effects of larger magnitude (adjusted OR, 2.34 [95% CI, 1.23-4.44]; $P = .01$). **Conclusions and relevance:** This cohort study of SARS-CoV-2 exposure in utero found preliminary evidence that maternal SARS-CoV-2 may be associated with neurodevelopmental sequelae in some offspring. Prospective studies with longer follow-up duration will be required to exclude confounding and confirm these associations.

ARTICOLO 2

Nature. 2022 Oct;610(7931):327-334

Prenatal immune stress blunts microglia reactivity, impairing neurocircuitry.

Hayes LN, An K, Carloni E, Li F, Vincent E, Trippaers C, Paranjpe M, Dölen G, Goff LA, Ramos A, Kano SI, Sawa A.

doi: 10.1038/s41586-022-05274-z. Epub 2022 Sep 28. PMID: 36171283.

ABSTRACT

Recent studies suggested that microglia, the primary brain immune cells, can affect circuit connectivity and neuronal function^{1,2}. Microglia infiltrate the neuroepithelium early in embryonic development and are maintained in the brain throughout adulthood^{3,4}. Several maternal environmental factors-such as an aberrant microbiome, immune activation and poor nutrition-can influence prenatal brain development^{5,6}. Nevertheless, it is unknown how changes in the prenatal environment instruct the developmental trajectory of infiltrating microglia, which in turn affect brain development and function. Here we show that, after maternal immune activation (MIA) in mice, microglia from the offspring have a long-lived decrease in immune reactivity (blunting) across the developmental trajectory. The blunted

immune response was accompanied by changes in chromatin accessibility and reduced transcription factor occupancy of the open chromatin. Single-cell RNA-sequencing analysis revealed that MIA does not induce a distinct subpopulation but, rather, decreases the contribution to inflammatory microglia states. Prenatal replacement of microglia from MIA offspring with physiological infiltration of naive microglia ameliorated the immune blunting and restored a decrease in presynaptic vesicle release probability onto dopamine receptor type-two medium spiny neurons, indicating that aberrantly formed microglia due to an adverse prenatal environment affect the long-term microglia reactivity and proper striatal circuit development.

ABSTRACT TRADOTTO

Lo stress immunitario prenatale attenua la reattività della microglia, compromettendo il neurocircuito

Studi recenti hanno suggerito che la microglia, le cellule immunitarie cerebrali primarie, può influenzare la connettività del circuito e la funzione neuronale. La microglia si infiltra nel neuroepitelio nelle prime fasi dello sviluppo embrionale e sono mantenute nel cervello in tutta l'età adulta. Diversi fattori ambientali materni, come un microbioma aberrante, l'attivazione immunitaria e la scarsa nutrizione, influenzano lo sviluppo cerebrale prenatale. Tuttavia, non è noto come i cambiamenti nell'ambiente prenatale istruiscano la traiettoria dello sviluppo della microglia infiltrante, che a sua volta influenzano lo sviluppo e la funzione del cervello. Qui mostriamo che, dopo l'attivazione immunitaria materna (MIA) nei topi, la microglia della prole ha una riduzione di lunga durata della reattività immunitaria durante tutta la traiettoria dello sviluppo. La risposta immunitaria è stata accompagnata da cambiamenti nell'accessibilità della cromatina e una ridotta occupazione del fattore di trascrizione della cromatina aperta. L'analisi di sequenziamento dell'RNA a singola cellula ha rivelato che la MIA non induce una sottopopolazione distinta ma, piuttosto, riduce il contributo agli stati di microglia infiammatoria. La sostituzione prenatale della microglia della prole MIA con infiltrazione fisiologica di microglia primitiva ha migliorato il blunting immunitario e ha ripristinato una diminuzione della probabilità di rilascio della vescicola presinaptica sul recettore della dopamina indicando che la microglia aberrante formata a causa di un ambiente prenatale avverso, influisce sulla reattività della microglia a lungo termine e sul corretto sviluppo del circuito striatale.

COMMENTO

Recenti studi epidemiologici hanno posto in evidenza la stretta relazione tra infezioni contratte in gravidanza e disturbi della funzionalità neuronale nella prole. Patologie quali epilessia, schizofrenia e disturbi dello spettro autistico presentano una prevalenza maggiore in soggetti nati da gravidanze con provate complicanze di tipo infettivo. Allo scopo di mostrare il nesso causale tra infezioni prenatali e cambiamenti a breve e lungo termine nel sistema nervoso centrale (SNC) della prole, sono stati compiuti studi su roditori. Tali modelli si propongono di mimare infezioni di tipo batterico e virale durante le diverse fasi della gravidanza tramite la somministrazione di agenti patogeni o composti in grado di attivare il sistema immunitario. La "cytokine storm", dovuta all'attivazione immunitaria materna, può portare ad uno squilibrio tra citochine pro- ed anti- infiammatorie

con conseguenze a livello di sviluppo del SNC fetale. Si conosce da tempo il ruolo delle molecole infiammatorie sul SNC. Molti studi epidemiologici hanno confermato che fattori ambientali quali stress materno, deficienze nutrizionali e infezioni causate da differenti patogeni quali virus e batteri, sono correlate con l'aumentato rischio di insorgenza di disordini del neurosviluppo inclusi schizofrenia, epilessia e disordini dello spettro autistico oltre che a patologie neurodegenerative in età adulta. Processi infiammatori che si verificano nella gestante possono quindi avere effetti deleteri sullo sviluppo del cervello del nascituro poichè esso si trova in un momento particolarmente vulnerabile del suo sviluppo. Durante l'embriogenesi, la formazione del sistema nervoso è regolata da una serie di processi scanditi su base temporale atti a determinare le funzioni dei circuiti neurali essenziali per i processi cognitivi, motori, per lo sviluppo emozionale. Numerosi studi hanno identificato il periodo che intercorre tra la fine del primo ed il secondo trimestre come particolarmente critico. L'attivazione immunitaria materna e l'infiammazione immunitaria placentare sono associate all'attivazione e all'aumento delle cellule natural killer (NK) e T-helper 1 (Th1) nell'interfaccia materno-fetale, e all'aumento della produzione di citochine proinfiammatorie; ne consegue un'attivazione immunitaria del cervello fetale, con conseguente infiammazione. Ciò si ripercuote sulla proliferazione delle cellule neurali, sulla migrazione neuronale e sulla sinaptogenesi: tutti fattori che possono provocare un alterato neurosviluppo della prole. E' dimostrata anche un'alterazione di neurotrasmettitori inclusi i sistemi serotoninergico, dopaminergico, melanocortinergico, GABAergico e glutamatergico. Tutti questi fattori determinano il rischio di disordini del neurosviluppo, in particolare l'insorgenza di ASD e schizofrenia nella prole.

ARTICOLI CORRELATI

1.

Neurosci Biobehav Rev. 2024 Jan;156:105488.

The impact of maternal immune activation on GABAergic interneuron development: A systematic review of rodent studies and their translational implications.

Gillespie B, Panthi S, Sundram S, Hill RA.

doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105488. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38042358.

Abstract

Mothers exposed to infections during pregnancy disproportionately birth children who develop autism and schizophrenia, disorders associated with altered GABAergic function. The maternal immune activation (MIA) model recapitulates this risk factor, with many studies also reporting disruptions to GABAergic interneuron expression, protein, cellular density and function. However, it is unclear if there are species, sex, age, region, or GABAergic subtype specific vulnerabilities to MIA. Furthermore, to fully comprehend the impact of MIA on the GABAergic system a synthesised account of molecular, cellular, electrophysiological and behavioural findings was required. To this end we conducted a systematic review of GABAergic interneuron changes in the MIA model, focusing on the prefrontal cortex and hippocampus. We reviewed 102 articles that revealed robust changes in a number of GABAergic markers that present as gestationally-specific, region-specific and sometimes sex-specific. Disruptions to GABAergic markers coincided

with distinct behavioural phenotypes, including memory, sensorimotor gating, anxiety, and sociability. Findings suggest the MIA model is a valid tool for testing novel therapeutics designed to recover GABAergic function and associated behaviour.

2.

Front Neurosci. 2022 Apr 12;16:834058

Virus-Induced Maternal Immune Activation as an Environmental Factor in the Etiology of Autism and Schizophrenia

Massrali A, Adhya D, Srivastava DP, Baron-Cohen S, Kotter MR.

doi: 10.3389/fnins.2022.834058. Erratum in: Front Neurosci. 2022 Jun 08;16:943903. PMID: 35495047; PMCID: PMC9039720.

Abstract

Maternal immune activation (MIA) is mediated by activation of inflammatory pathways resulting in increased levels of cytokines and chemokines that cross the placental and blood-brain barriers altering fetal neural development. Maternal viral infection is one of the most well-known causes for immune activation in pregnant women. MIA and immune abnormalities are key players in the etiology of developmental conditions such as autism, schizophrenia, ADHD, and depression. Experimental evidence implicating MIA in with different effects in the offspring is complex. For decades, scientists have relied on either MIA models or human epidemiological data or a combination of both. MIA models are generated using infection/pathogenic agents to induce an immunological reaction in rodents and monitor the effects. Human epidemiological studies investigate a link between maternal infection and/or high levels of cytokines in pregnant mothers and the likelihood of developing conditions. In this review, we discuss the importance of understanding the relationship between virus-mediated MIA and neurodevelopmental conditions, focusing on autism and schizophrenia. We further discuss the different methods of studying MIA and their limitations and focus on the different factors contributing to MIA heterogeneity.

3.

Nat Neurosci. 2021 Jun;24(6):818-830

Rescue of maternal immune activation-induced behavioral abnormalities in adult mouse offspring by pathogen-activated maternal T_{reg} cells.

Xu Z, Zhang X, Chang H, Kong Y, Ni Y, Liu R, Zhang X, Hu Y, Yang Z, Hou M, Mao R, Liu WT, Du Y, Yu S, Wang Z, Ji M, Zhou Z.

doi: 10.1038/s41593-021-00837-1. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33859437.

Abstract

Maternal immune activation (MIA) induced by lipopolysaccharides or polyinosinic:polycytidylic acid injections can induce behavioral abnormalities in adult mouse offspring. Here, we used the soluble tachyzoite antigen from *Toxoplasma gondii*, a parasite that infects approximately two billion people, to induce MIA in mice. The adult

male offspring showed autism-relevant behaviors and abnormal brain microstructure, along with a pro-inflammatory T-cell immune profile in the periphery and upregulation of interleukin-6 in brain astrocytes. We show that adoptive transfer of regulatory T (T_{reg}) cells largely reversed these MIA-induced phenotypes. Notably, pathogen-activated maternal T_{reg} cells showed greater rescue efficacy than those from control donors. Single-cell RNA sequencing identified and characterized a unique group of pathogen-activated T_{reg} cells that constitute 32.6% of the pathogen-activated maternal T_{reg} population. Our study establishes a new preclinical parasite-mimicking MIA model and suggests therapeutic potential of adoptive T_{reg} cell transfer in neuropsychiatric disorders associated with immune alterations.

4.

Trends Immunol. 2022 Dec;43(12):953-955

Prenatal inflammation shapes microglial immune response into adulthood.

Traetta ME, Tremblay MÈ.

doi: 10.1016/j.it.2022.10.009. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36357264.

Abstract

Hayes and collaborators recently unraveled that maternal immune activation in mice led to a long-lasting decrease in microglial immune reactivity. Thus, microglia exhibited a reduced immune response to a second proinflammatory stressor in adulthood. This altered microglial response impacted both astrocytic reactivity and neuronal circuitry.

5.

Yin H, Wang Z, Liu J, Li Y, Liu L, Huang P, Wang W, Shan Z, Sun R, Shen J, Duan L.

Dysregulation of immune and metabolism pathways in maternal immune activation induces an increased risk of autism spectrum disorders.

Life Sci. 2023 Jul 1;324:121734

doi: 10.1016/j.lfs.2023.121734. Epub 2023 Apr 25. PMID: 37105442.

Abstract

Aims: Maternal immune activation (MIA) via infection during pregnancy is known to be an environmental risk factor for neurodevelopmental disorders and the development of autism spectrum disorders (ASD) in the offspring, but it still remains elusive that the molecular relevance between infection-induced abnormal neurodevelopmental events and an increased risk for ASD development.

Main methods: Fully considering the extremely high genetic heterogeneity of ASD and the universality of risk-gene with minimal effect-sizes, the gene and pathway-based association analysis was performed with the transcriptomic and DNA methylation landscapes of temporal human embryonic brain development and ASD, and the time-course transcriptional profiling of MIA. We conducted the transcriptional profiling of

mouse abnormal neurodevelopment two days following induced MIA via LPS injection at E10.5.

Key findings: A novel evidence was proved that illustrated altering four immune and metabolism-related risk pathways, including starch and sucrose metabolism, ribosome, protein processing in endoplasmic reticulum, and retrograde endocannabinoid signaling pathway, which were prominent involvement in the process of MIA regulating abnormal fetal brain development to induce an increased risk of ASD. Here, we have observed that almost all key genes within these risk pathways are significantly differentially expressed at embryonic days (E) 10.5-12.5, which is considered to be the optimal coincidence window of mouse embryonic brain development to study the intimate association between MIA and ASD using mouse animal models.

Significance: There search establishes that MIA causes dysregulation of immune and metabolic pathways, which leads to abnormal embryonic neurodevelopment, thus promoting development of ASD symptoms in offspring.

ARTICOLO 3

Front Neurosci. 2023 Mar 6;17:1146710

The impact of maternal immune activation on embryonic brain development.

McEwan F, Glazier JD, Hager R.

doi: 10.3389/fnins.2023.1146710. PMID: 36950133; PMCID: PMC10025352.

ABSTRACT

The adult brain is a complex structure with distinct functional sub-regions, which are generated from an initial pool of neural epithelial cells within the embryo. This transition requires a number of highly coordinated processes, including neurogenesis, i.e., the generation of neurons, and neuronal migration. These take place during a critical period of development, during which the brain is particularly susceptible to environmental insults. Neurogenesis defects have been associated with the pathogenesis of neurodevelopmental disorders (NDDs), such as autism spectrum disorder and schizophrenia. However, these disorders have highly complex multifactorial etiologies, and hence the underlying mechanisms leading to aberrant neurogenesis continue to be the focus of a significant research effort and have yet to be established. Evidence from epidemiological studies suggests that exposure to maternal infection *in utero* is a critical risk factor for NDDs. To establish the biological mechanisms linking maternal immune activation (MIA) and altered neurodevelopment, animal models have been developed that allow experimental manipulation and investigation of different developmental stages of brain development following exposure to MIA. Here, we review the changes to embryonic brain development focusing on neurogenesis, neuronal migration and cortical lamination, following MIA. Across published studies, we found evidence for an acute proliferation defect in the embryonic MIA brain, which, in most cases, is linked to an acceleration in neurogenesis, demonstrated by an increased proportion of neurogenic to proliferative divisions. This is accompanied by disrupted cortical lamination, particularly in the density of deep layer neurons, which may be a consequence of the premature neurogenic shift. Although many

aspects of the underlying pathways remain unclear, an altered epigenome and mitochondrial dysfunction are likely mechanisms underpinning disrupted neurogenesis in the MIA model. Further research is necessary to delineate the causative pathways responsible for the variation in neurogenesis phenotype following MIA, which are likely due to differences in timing of MIA induction as well as sex-dependent variation. This will help to better understand the underlying pathogenesis of NDDs, and establish therapeutic targets.

ABSTRACT TRADOTTO

L'impatto dell'attivazione immunitaria materna sullo sviluppo del cervello embrionale

Il cervello adulto è una struttura complessa con sottoregioni funzionali distinte, che si generano da un pool iniziale di cellule epiteliali neurali all'interno dell'embrione. Questa transizione richiede una serie di processi altamente coordinati, tra cui la neurogenesi, cioè la generazione di neuroni, e la migrazione neuronale. Questi processi hanno luogo durante un periodo critico dello sviluppo, durante il quale il cervello è particolarmente sensibile agli insulti ambientali. I difetti della neurogenesi sono stati associati alla patogenesi dei disturbi del neurosviluppo (NDD), come il disturbo dello spettro autistico e la schizofrenia. Tuttavia, questi disturbi hanno un'eziologia multifattoriale molto complessa e quindi i meccanismi alla base di una neurogenesi aberrante continuano a essere al centro di un notevole sforzo di ricerca e non sono ancora stati stabiliti. L'evidenza degli studi epidemiologici suggerisce che l'esposizione alle infezioni materne in utero è un fattore di rischio critico per i NDD. Per stabilire i meccanismi biologici che collegano l'attivazione immunitaria materna (MIA) e l'alterazione del neurosviluppo, sono stati sviluppati modelli animali che consentono la manipolazione sperimentale e l'indagine delle diverse fasi dello sviluppo cerebrale in seguito all'esposizione alla MIA. In questa sede, esaminiamo i cambiamenti dello sviluppo cerebrale embrionale, con particolare attenzione alla neurogenesi, alla migrazione neuronale e alla laminazione corticale, in seguito alla MIA.

Tra gli studi pubblicati, abbiamo trovato prove di un difetto acuto di proliferazione nel cervello embrionale dei MIA, che, nella maggior parte dei casi, è legato a un'accelerazione della neurogenesi, dimostrata da un aumento della proporzione tra divisioni neurogeniche e proliferative. Questo fenomeno è accompagnato da un'alterazione della laminazione corticale, in particolare per quanto riguarda la densità dei neuroni dello strato profondo, che potrebbe essere una conseguenza dello spostamento neurogenico prematuro. Sebbene molti aspetti dei percorsi sottostanti rimangano poco chiari, un epigenoma alterato e la disfunzione mitocondriale sono probabili meccanismi alla base dell'alterazione della neurogenesi nel modello MIA. Sono necessarie ulteriori ricerche per delineare le vie causali responsabili della variazione del fenotipo della neurogenesi in seguito alla MIA, che è probabilmente dovuta a differenze nei tempi di induzione della MIA e a variazioni dipendenti dal sesso. Questo aiuterà a comprendere meglio la patogenesi alla base delle NDD e a stabilire bersagli terapeutici.

COMMENTO

L'attivazione immunitaria materna (MIA) è un'ipotesi recente su cui si è focalizzata l'attenzione dei ricercatori, interessati alla spiegazione dei deragliamenti dello sviluppo normotipo. L'ipotesi propone che le perturbazioni infiammatorie in utero possano influire sul neurosviluppo fetale e le evidenze dagli studi epidemiologici sull'uomo orientano verso una associazione tra l'infiammazione materna in gravidanza e i disturbi del neurosviluppo (neurodevelopmental disorders, NDD). Condizioni infiammatorie come obesità, asma, malattie autoimmuni, infezioni e stress psicosociale nella madre sono associate con un rischio aumentato di NDD nella prole.

L'articolo principale è una ampia review dei risultati di ricerca su modelli animali; vi si evidenziano i dati relativi alle distorsioni della proliferazione e migrazione neuronale durante lo sviluppo del cervello in utero quando nell'animale madre è stata indotta per via sperimentale una attivazione infiammatoria. Questi difetti nella neurogenesi sembrano essere associati a difetti di connettività neurale che possono essere precursori degli NDD; il timing dell'induzione infiammatoria sembra inoltre avere un ruolo essenziale nel dare forma alla distorsione dei processi di sviluppo neurale.

Gli articoli correlati portano esempi dei risultati di studio della MIA con metodiche diverse, sull'uomo e su modelli animali.

Nello studio di Suleri et al. (2023) l'infezione prenatale è associata alla diminuzione del volume di sostanza bianca cerebrale, soprattutto nella regione frontotemporale e in particolare nel cingolo anteriore caudale; i dati sono ottenuti con il neuroimaging di soggetti adolescenti coinvolti in uno studio prospettico e di cui è stata ricostruita la storia anamnestica.

Nello studio di Lesh et al. (2023) è stata misurata l'acqua extracellulare cerebrale della prole (indice di infiammazione) in un modello animale (scimmie rhesus) in cui nelle madri era stata indotta infiammazione in gravidanza. I risultati indicano un aumento significativo dell'acqua extracellulare nella materia grigia della corteccia cingolata dai 6 mesi ai 45 mesi di età della prole; il dato è significativamente correlato all'entità della risposta materna all'IL-6 nelle madri in cui è stata indotta la MIA.

Infine il lavoro di Hall et al. (2023) è una rassegna con una sintesi critica dei dati epidemiologici sull'uomo, dei modelli sperimentali comuni di MIA e dei fattori che possono interagire o influire sulla MIA (ad esempio: timing della sfida immunitaria, sesso della prole, microbioma intestinale).

Gli articoli correlati sono recentissimi.

ARTICOLI CORRELATI

1.

Transl Psychiatry. 2023 Oct 3;13(1):306

Long-term effects of prenatal infection on the human brain: a prospective multimodal neuroimaging study

Suleri A, Cecil C, Rommel AS, Hillegers M, White T, de Witte LD, Muetzel RL, Bergink V.

doi: 10.1038/s41398-023-02597-x. PMID: 37789021; PMCID: PMC10547711.

Abstract

There is convincing evidence from rodent studies suggesting that prenatal infections affect the offspring's brain, but evidence in humans is limited. Here, we assessed the occurrence of common infections during each trimester of pregnancy and examined associations with brain outcomes in adolescent offspring. Our study was embedded in the Generation R Study, a large-scale sociodemographically diverse prospective birth cohort. We included 1094 mother-child dyads and investigated brain morphology (structural MRI), white matter microstructure (DTI), and functional connectivity (functional MRI), as outcomes at the age of 14. We focused on both global and focal regions. To define prenatal infections, we composed a score based on the number and type of infections during each trimester of pregnancy. Models were adjusted for several confounders. We found that prenatal infection was negatively associated with cerebral white matter volume ($B = -0.069$, 95% CI -0.123 to -0.015 , $p = 0.011$), and we found an association between higher prenatal infection scores and smaller volumes of several frontotemporal regions of the brain. After multiple testing correction, we only observed an association between prenatal infections and the caudal anterior cingulate volume ($B = -0.104$, 95% CI -0.164 to -0.045 , $p < 0.001$). We did not observe effects of prenatal infection on other measures of adolescent brain morphology, white matter microstructure, or functional connectivity, which is reassuring. Our results show potential regions of interest in the brain for future studies; data on the effect of severe prenatal infections on the offspring's brain in humans are needed.

2.

Mol Psychiatry. 2023 Oct;28(10):4185-4194

Extracellular free water elevations are associated with brain volume and maternal cytokine response in a longitudinal nonhuman primate maternal immune activation model.

Lesh TA, Iosif AM, Tanase C, Vlasova RM, Ryan AM, Bennett J, Hogrefe CE, Maddock RJ, Geschwind DH, Van de Water J, McAllister AK, Styner MA, Bauman MD, Carter CS.

doi: 10.1038/s41380-023-02213-w. Epub 2023 Aug 15. PMID: 37582858.

Abstract

Maternal infection has emerged as an important environmental risk factor for neurodevelopmental disorders, including schizophrenia and autism spectrum disorders. Animal model systems of maternal immune activation (MIA) suggest that the maternal immune response plays a significant role in the offspring's neurodevelopment and behavioral outcomes. Extracellular free water is a measure of freely diffusing water in the brain that may be associated with neuroinflammation and impacted by MIA. The present study evaluates the brain diffusion characteristics of male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) born to MIA-exposed dams (n = 14) treated with a modified form of the viral mimic polyinosinic:polycytidylic acid at the end of the first trimester. Control dams received saline injections at the end of the first trimester (n = 10) or were untreated (n = 4). Offspring underwent diffusion MRI scans at 6, 12, 24, 36, and 45 months. Offspring born to MIA-exposed dams showed significantly increased extracellular free water in cingulate cortex gray matter starting as early as 6 months of age and persisting through 45 months. In addition, offspring gray matter free water in this region was significantly correlated with the magnitude of the maternal IL-6 response in the MIA-exposed dams. Significant correlations between brain volume and extracellular free water in the MIA-exposed offspring also indicate converging, multimodal evidence of the impact of MIA on brain development. These findings provide strong evidence for the construct validity of the nonhuman primate MIA model as a system of relevance for investigating the pathophysiology of human neurodevelopmental psychiatric disorders. Elevated free water in individuals exposed to immune activation in utero could represent an early marker of a perturbed or vulnerable neurodevelopmental trajectory.

3.

Front Neurosci. 2023 Apr 13;17:1135559.

Maternal immune activation as an epidemiological risk factor for neurodevelopmental disorders: Considerations of timing, severity, individual differences, and sex in human and rodent studies

Hall MB, Willis DE, Rodriguez EL, Schwarz JM.

doi: 10.3389/fnins.2023.1135559. PMID: 37123361; PMCID: PMC10133487.

Abstract

Epidemiological evidence suggests that one's risk of being diagnosed with a neurodevelopmental disorder (NDD)-such as autism, ADHD, or schizophrenia-increases significantly if their mother had a viral or bacterial infection during the first or second trimester of pregnancy. Despite this well-known data, little is known about how developing neural systems are perturbed by events such as early-life immune activation. One theory is that the maternal immune response disrupts neural processes important for typical fetal and postnatal development, which can subsequently result in specific and overlapping behavioral phenotypes in offspring, characteristic of NDDs. As such, rodent models of maternal immune activation (MIA) have been useful in elucidating neural mechanisms that may become dysregulated by MIA. This review will start with an up-to-date and in-depth, critical summary of epidemiological data in humans, examining the association between different types of MIA and NDD outcomes in offspring. Thereafter, we will summarize

common rodent models of MIA and discuss their relevance to the human epidemiological data. Finally, we will highlight other factors that may interact with or impact MIA and its associated risk for NDDs, and emphasize the importance for researchers to consider these when designing future human and rodent studies. These points to consider include: the sex of the offspring, the developmental timing of the immune challenge, and other factors that may contribute to individual variability in neural and behavioral responses to MIA, such as genetics, parental age, the gut microbiome, prenatal stress, and placental buffering.

4.

Discov Ment Health. 2023;3(1):15

Interaction of the pre- and postnatal environment in the maternal immune activation model.

Gundacker A, Cuenca Rico L, Stoehrmann P, Tillmann KE, Weber-Stadlbauer U, Pollak DD.

doi: 10.1007/s44192-023-00042-5. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37622027; PMCID: PMC10444676.

Abstract

Adverse influences during pregnancy are associated with a range of unfavorable outcomes for the developing offspring. Maternal psychosocial stress, exposure to infections and nutritional imbalances are known risk factors for neurodevelopmental derangements and according psychiatric and neurological manifestations later in offspring life. In this context, the maternal immune activation (MIA) model has been extensively used in preclinical research to study how stimulation of the maternal immune system during gestation derails the tightly coordinated sequence of fetal neurodevelopment. The ensuing consequence of MIA for offspring brain structure and function are majorly manifested in behavioral and cognitive abnormalities, phenotypically presenting during the periods of adolescence and adulthood. These observations have been interpreted within the framework of the "double-hit-hypothesis" suggesting that an elevated risk for neurodevelopmental disorders results from an individual being subjected to two adverse environmental influences at distinct periods of life, jointly leading to the emergence of pathology. The early postnatal period, during which the caregiving parent is the major determinant of the newborn's environment, constitutes a window of vulnerability to external stimuli. Considering that MIA not only affects the developing fetus, but also impinges on the mother's brain, which is in a state of heightened malleability during pregnancy, the impact of MIA on maternal brain function and behavior postpartum may importantly contribute to the detrimental consequences for her progeny. Here we review current information on the interaction between the prenatal and postnatal maternal environments in the modulation of offspring development and their relevance for the pathophysiology of the MIA model.

5.

Sources and Translational Relevance of Heterogeneity in Maternal Immune Activation Models.

Meyer U.

doi: 10.1007/7854_2022_398. PMID: 36306055.

Abstract

The epidemiological literature reporting increased risk for neurodevelopmental and psychiatric disorders after prenatal exposure to maternal immune activation (MIA) is still evolving, and so are the attempts to model this association in animals. Epidemiological studies of MIA offer the advantage of directly evaluating human populations but are often limited in their ability to uncover pathogenic mechanisms. Animal models, on the other hand, are limited in their generalizability to psychiatric disorders but have made significant strides toward discovering causal relationships and biological pathways between MIA and neurobiological phenotypes. Like in any other model system, both planned and unplanned sources of variability exist in animal models of MIA. Therefore, the design, implementation, and interpretation of MIA models warrant a careful consideration of these sources, so that appropriate strategies can be developed to handle them satisfactorily. While every research group may have its own strategy to this aim, it is essential to report the methodological details of the chosen MIA model in order to enhance the transparency and comparability of models across research laboratories. Even though it poses a challenge for attempts to compare experimental findings across laboratories, variability does not undermine the utility of MIA models for translational research. In fact, variability and heterogeneous outcomes in MIA models offer unique opportunities for new discoveries and developments in this field, including the identification of disease pathways and molecular mechanisms determining susceptibility and resilience to MIA. This review summarizes the most important sources of variability in animal models of MIA and discusses how model variability can be used to investigate neurobiological and immunological factors causing phenotypic heterogeneity in offspring exposed to MIA.