

# INIEZIONI SOTTOCUTANEE DI ALLUMINIO A LIVELLO DI ADIUVANTI NEI VACCINI ATTIVANO I GENI IMMUNITARI INNATI NEL CERVELLO DEI TOPI CHE SONO OMOLOGHI AI BIOMARCATORI DELL'AUTISMO

Dan Li, Lucija Tomljenovic, Yongling Li, Christopher A. Shaw

## RIASSUNTO

L'autismo è un disturbo neurocomportamentale caratterizzato da disfunzione immunitaria. L'autismo si manifesta nella prima infanzia, durante una finestra di vulnerabilità precoce del primo sviluppo, dove la normale traiettoria di sviluppo è più sensibile agli insulti xenobiotici. Gli adiuvanti vaccinali di alluminio (Al) sono xenobiotici con proprietà immunostimolanti e neurotossiche a cui i bambini in tutto il mondo vengono esposti normalmente. L'Al è una tossina specialmente per il sistema immunitario. L'Al che si trova negli alimenti viene assorbito per circa lo 0,25% mentre quello dei vaccini dal 50% a breve termine fino al 100% a lungo termine. Inoltre l'Al dei vaccini è studiato perché provochi una risposta immunitaria a lungo termine per cui deve restare a lungo all'interno del corpo. Per studiare l'impatto immunitario e neurotossico dell'Al in vivo, abbiamo testato l'espressione di 7 geni [[[risultati alterati]]] che sono implicati sia nell'autismo che nella risposta immunitaria innata nei campioni cerebrali di topi iniettati con Al confrontati con i topi di controllo. Diversi fattori chiave dell'immunità innata, come le citochine CCL , IFNG e TNFA, sono stati significativamente regolati, mentre l'inibitore NFKBIB del fattore nucleare-kappa beta (NF-κB) e l'enzima che controlla la degradazione del neurotrasmettitore acetilcolina (ACHE) erano sottoregolati in topi maschi iniettati con Al. Inoltre, la diminuzione dell'inibitore di NF-κB e il conseguente aumento dei segnali infiammatori hanno portato all'attivazione del percorso di segnalazione NF-κB che ha determinato il rilascio della chemokina MIP-1A e delle citochine IL-4 e IL-6. Sembra pertanto che l'Al inneschi l'attivazione del sistema immunitario innato e alteri l'attività colinergica nei topi maschi, osservazioni coerenti con quelle dell'autismo. I topi femmina erano meno suscettibili all'esposizione di Al perché solo i livelli di espressione dell'inibitore NF-κB e del TNFA sono stati alterati. Modelli regionali di alterazioni dell'espressione genica hanno anche mostrato differenze di genere, in quanto la corteccia frontale era la zona più colpita nei maschi e il cervelletto nelle femmine. Così, l'adiuvante Al favorisce l'infiammazione e i maschi sembrano essere più suscettibili agli effetti tossici dell'Al. E' importante notare che non c'è bisogno che l'Al superi la barriera emato-encefalica per produrre infiammazione. Il sistema immunitario comunica col SNC stimolando la produzione di citochine proinfiammatorie nel cervello sufficienti a produrre un sviluppo anormale.

L'accumulo dell'Al negli organi è lento per questo presenta una buona tolleranza ma la ripetuta somministrazione diventa pericolosa.

## References

- [1] G. Vannucchi, G. Masi, C. Toni, L. Dell'Osso, D. Marazziti, G. Perugi, *CNS Spectr.* 19 (2014) 157–164.
- [2] C.J. Newschaffer, L.A. Croen, J. Daniels, E. Giarelli, J.K. Grether, S.E. Levy, D.S. Mandell, L.A. Miller, J. Pinto-Martin, J. Reaven, A.M. Reynolds, C.E. Rice,

- D. Schendel, G.C. Windham, *Annu. Rev. Public Health* 28 (2007) 235–258.
- [3] A. Vojdani, A.W. Campbell, E. Anyanwu, A. Kashanian, K. Bock, E. Vojdani, J. *Neuroimmunol.* 129 (2002) 168–177.
- [4] P.A. Garay, A.K. McAllister, *Front Synaptic Neurosci* 2 (2010) 136.
- [5] U.S. Naik, C. Gangadharan, K. Abbagani, B. Nagalla, N. Dasari, S.K. Manna, *PLoS One* 6 (2011) e19488.
- [6] A.M. Young, E. Campbell, S. Lynch, J. Suckling, S.J. Powis, *Front. Psychol.* 2 (27) (2011).
- [7] D.L. Vargas, C. Nascimbene, C. Krishnan, A.W. Zimmerman, C.A. Pardo, *Ann. Neurol.* 57 (2005) 67–81.
- [8] C.A. Pardo, D.L. Vargas, A.W. Zimmerman, *Int. Rev. Psychiatry* 17 (2005) 485–495.
- [9] R.R. Dietert, J.M. Dietert, *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 11 (2008) 660–680.
- [10] T.C. Theoharides, D. Kempuraj, L. Redwood, *Expert. Opin. Pharmacother.* 10 (2009) 2127–2143.
- [11] M.L. Castellani, C.M. Conti, D.J. Kempuraj, V. Salini, J. Vecchiet, S. Tete, C. Ciampoli, F. Conti, G. Cerulli, A. Caraffa, P. Antinolfi, R. Galzio, Y. Shaik, T.C. Theoharides, D. De Amicis, A. Perrella, C. Cuccurullo, P. Boscolo, M. Felaco, R. Doyle, C. Verrocchio, M. Fulcheri, *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 22 (2009) 15–19.
- [12] T.C. Theoharides, B. Zhang, *J. Neuroinflammation* 8 (2011) 168.
- [13] P. Ashwood, S. Wills, J. Van de Water, *J. Leukoc. Biol.* 80 (2006) 1–15.
- [14] P. Ashwood, P. Krakowiak, I. Hertz-Picciotto, R. Hansen, I. Pessah, J. Van de Water, *Brain Behav. Immun.* 25 (2011) 40–45.
- [15] P.E. Goines, P. Ashwood, *Neurotoxicol. Teratol.* 36 (2013) 67–81.
- [16] S.C. Deoni, J.R. Zinkstok, E. Daly, C. Ecker, M.A. Consortium, S.C. Williams, D.G. Murphy, *Psychol. Med.* 45 (2015) 795–805.
- [17] S.H. Ameis, M. Catani, *Cortex* 62 (2015) 158–181.
- [18] R.K. Kana, L.E. Libero, M.S. Moore, *Phys Life Rev* 8 (2011) 410–437.
- [19] Y.S. Chang, J.P. Owen, S.S. Desai, S.S. Hill, A.B. Arnett, J. Harris, E.J. Marco, P. Mukherjee, *PLoS One* 9 (2014) e103038.
- [20] M.L. Bauman, T.L. Kemper, *Int. J. Dev. Neurosci.* 23 (2005) 183–187.
- [21] E.R. Whitney, T.L. Kemper, D.L. Rosene, M.L. Bauman, G.J. Blatt, *J. Neurosci. Res.* 87 (2009) 2245–2254.
- [22] A. Bailey, P. Luthert, A. Dean, B. Harding, I. Janota, M. Montgomery, M. Rutter, P. Lantos, *Brain* 121 (Pt 5) (1998) 889–905.
- [23] P. Chaste, M. Leboyer, *Dialogues Clin. Neurosci.* 14 (2012) 281–292.
- [24] L. Tomljenovic, *J. Alzheimers Dis.* 23 (2011) 567–598.
- [25] J.R. Walton, *Curr. Inorg. Chem.* 2 (2012) 19–39.
- [26] J.R. Walton, M.X. Wang, *J. Inorg. Biochem.* 103 (2009) 1548–1554.
- [27] W.J. Lukiw, Aluminum and gene transcription in the mammalian central nervous system-implications for Alzheimer's disease, in: C. Exley (Ed.), *Aluminium and Alzheimer's Disease: the Science that Describes the Link*, Elsevier Science, Amsterdam, 2001, pp. 147–169.
- [28] A. Becaria, D.K. Lahiri, S.C. Bondy, D. Chen, A. Hamadeh, H. Li, R. Taylor, A. Campbell, *J. Neuroimmunol.* 176 (2006) 16–23.
- [29] C. Exley, E. House, *Monatsh. Chem.* 142 (2011) 357–363.
- [30] H. Sinczuk-Walczak, M. Szymczak, G. Razniewska, W. Matczak, W. Szymczak, *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 16 (2003) 301–310.
- [31] J. Savory, M.M. Herman, O. Ghribi, *J. Alzheimers Dis.* 10 (2006) 135–144.
- [32] C. Exley, M.M. Esiri, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77 (2006) 877–879.

- [33] C.A. Shaw, L. Tomljenovic, *Immunol. Res.* 56 (2013) 304–316.
- [34] S.A. Burrell, C. Exley, *BMC Pediatr.* 10 (2010) 63.
- [35] R.E. Flarend, S.L. Hem, J.L. White, D. Elmore, M.A. Suckow, A.C. Rudy, E.A. Dandashli, *Vaccine* 15 (1997) 1314–1318.
- [36] R.A. Yokel, P.J. McNamara, *Pharmacol. Toxicol.* 88 (2001) 159–167.
- [37] J.R. Walton, *Neurosci. Lett.* 412 (2007) 29–33.
- [38] R.K. Gherardi, H. Eidi, G. Crepeaux, F.J. Authier, J. Cadusseau, *Front. Neurol.* 6 (2015) 4.
- [39] R. Gherardi, F. Authier, *Lupus* 21 (2012) 184–189.
- [40] S.H. Lee, *Advances Biol Chem* 3 (2013) 76–85.
- [41] Z. Khan, C. Combadiere, F.J. Authier, V. Itier, F. Lux, C. Exley, M. Mahrouf-Yorgov, X. Decrouy, P. Moretto, O. Tillement, R.K. Gherardi, J. Cadusseau, *BMC Med.* 11 (2013) 99.
- [42] G. Crepeaux, H. Eidi, M.O. David, E. Tzavara, B. Giros, C. Exley, P.A. Curmi, C.A. Shaw, R.K. Gherardi, J. Cadusseau, *J. Inorg. Biochem.* 152 (2015) 199–205.
- [43] K. Redhead, G.J. Quinlan, R.G. Das, J.M. Gutteridge, *Pharmacol. Toxicol.* 70 (1992) 278–280.
- [44] M.S. Petrik, M.C. Wong, R.C. Tabata, R.F. Garry, C.A. Shaw, *NeuroMolecular Med.* 9 (2007) 83–100.
- [45] C.A. Shaw, M.S. Petrik, *J. Inorg. Biochem.* 103 (2009) 1555–1562.
- [46] L. Lujan, M. Perez, E. Salazar, N. Alvarez, M. Gimeno, P. Pinczowski, S. Irusta, J. Santamaria, N. Insausti, Y. Cortes, L. Figueras, I. Cuartielles, M. Vila, E. Fantova, J.L. Chapulle, *Immunol. Res.* 56 (2013) 317–324.
- [47] X. Li, H. Zheng, Z. Zhang, M. Li, Z. Huang, H.J. Schluesener, Y. Li, S. Xu, *Nanomedicine* 5 (2009) 473–479.
- [48] C. Exley, *Free Radic. Biol. Med.* 36 (2004) 380–387.
- [49] A. Seubert, E. Monaci, M. Pizza, D.T. O'Hagan, A. Wack, *J. Immunol.* 180 (2008) 5402–5412.
- [50] M. Ulanova, A. Tarkowski, M. Hahn-Zoric, L.A. Hanson, *Infect. Immun.* 69 (2001) 1151–1159.
- [51] C.A. Shaw, Y. Li, L. Tomljenovic, *J. Inorg. Biochem.* 128 (2013) 237–244.
- [52] D.M. Werling, D.H. Geschwind, *Curr. Opin. Neurol.* 26 (2013) 146–153.
- [53] D. Ibi, T. Nagai, Y. Kitahara, H. Mizoguchi, H. Koike, A. Shiraki, K. Takuma, H. Kamei, Y. Noda, A. Nitta, T. Nabeshima, Y. Yoneda, K. Yamada, *Neurosci. Res.* 64 (2009) 297–305.
- [54] G.W. Konat, B.E. Lally, A.A. Toth, A.K. Salm, *Metab. Brain Dis.* 26 (2011) 237–240.
- [55] S.J. Spencer, J.G. Heida, Q.J. Pittman, *Behav. Brain Res.* 164 (2005) 231–238.
- [56] L. Tomljenovic, R.L. Blaylock, C.A. Shaw, Autism spectrum disorders and aluminum vaccine adjuvants, in: V.B. Patel, V.R. Preedy, C.R. Martin (Eds.), *Comprehensive Guide to Autism*, New York, Springer, 2014, pp. 1585–1609.
- [57] M. Mold, E. Shardlow, C. Exley, *Sci Rep* 6 (2016) 31578.
- [58] M.R. Herbert, J.P. Russo, S. Yang, J. Roohi, M. Blaxill, S.G. Kahler, L. Cremer, E. Hatchwell, *Neurotoxicology* 27 (2006) 671–684.
- [59] K. Suzuki, G. Sugihara, Y. Ouchi, K. Nakamura, M. Tsujii, M. Futatsubashi, Y. Iwata, K.J. Tsuchiya, K. Matsumoto, K. Takebayashi, T. Wakuda, Y. Yoshihara, S. Suda, M. Kikuchi, N. Takei, T. Sugiyama, T. Irie, N. Mori, *Arch. Gen. Psychiatry* 68 (2011) 306–313.
- [60] Y. Qiu, Y. Peng, J. Wang, *Adv. Neuroimmunol.* 6 (1996) 223–231.
- [61] E.M. Sternberg, *Nat. Rev. Immunol.* 6 (2006) 318–328.
- [62] J.R. Schoenborn, C.B. Wilson, *Adv. Immunol.* 96 (2007) 41–101.
- [63] N. Parameswaran, S. Patial, *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 20 (2010) 87–103.

- [64] Y. Liao, X.L. Qi, Y. Cao, W.F. Yu, R. Ravid, B. Winblad, J.J. Pei, Z.Z. Guan, *Curr. Alzheimer Res.* 13 (2016) 1290–1301.
- [65] Z. Sun, R. Andersson, *Shock* 18 (2002) 99–106.
- [66] P. Viatour, M.P. Merville, V. Bours, A. Chariot, *Trends Biochem. Sci.* 30 (2005) 43–52.
- [67] G. Diamant, R. Dikstein, *Biochim. Biophys. Acta* 1829 (2013) 937–945.
- [68] J.S. Tilstra, C.L. Clauson, L.J. Niedernhofer, P.D. Robbins, *Aging Dis* 2 (2011) 449–465.
- [69] G. Bonizzi, M. Karin, *Trends Immunol.* 25 (2004) 280–288.
- [70] J.L. Cheshire, A.S. Baldwin Jr., *Mol. Cell. Biol.* 17 (1997) 6746–6754.
- [71] D.G. Amaral, C.M. Schumann, C.W. Nordahl, *Trends Neurosci.* 31 (2008) 137–145.
- [72] R. Stoner, M.L. Chow, M.P. Boyle, S.M. Sunkin, P.R. Mouton, S. Roy, A. Wynshaw-Boris, S.A. Colamarino, E.S. Lein, E. Courchesne, *N. Engl. J. Med.* 370 (2014) 1209–1219.
- [73] W.J. Lukiw, *J. Inorg. Biochem.* 104 (2010) 1010–1012.
- [74] W.J. Lukiw, T.P. Kruck, D.R. McLachlan, *FEBS Lett.* 253 (1989) 59–62.
- [75] J. Wu, F. Du, P. Zhang, I.A. Khan, J. Chen, Y. Liang, *J. Inorg. Biochem.* 99 (2005) 1145–1154.
- [76] D.R.C. McLachlan, W.J. Lukiw, T.P.A. Kruck, *Environ. Geochem. Health* 12 (1990) 103–114.
- [77] W.J. Lukiw, H.J. LeBlanc, L.A. Carver, D.R. McLachlan, N.G. Bazan, *J. Mol. Neurosci.* 11 (1998) 67–78.
- [78] P.N. Alexandrov, Y. Zhao, A.I. Pogue, M.A. Tarr, T.P. Kruck, M.E. Percy, J.G. Cui, W.J. Lukiw, *J. Alzheimers Dis.* 8 (2005) 117–127 (discussion 209–115).
- [79] W.J. Lukiw, M.E. Percy, T.P. Kruck, *J. Inorg. Biochem.* 99 (2005) 1895–1898.
- [80] W.J. Lukiw, N.G. Bazan, *Neurochem. Res.* 25 (2000) 1173–1184.
- [81] A. Chauhan, V. Chauhan, W.T. Brown, I. Cohen, *Life Sci.* 75 (2004) 2539–2549.
- [82] A. Chauhan, V. Chauhan, *Pathophysiology* 13 (2006) 171–181.
- [83] P. Ashwood, P. Krakowiak, I. Hertz-Picciotto, R. Hansen, I.N. Pessah, J. Van de Water, *Brain Behav. Immun.* 25 (2011) 840–849.
- [84] E.M. Sajdel-Sulkowska, M. Xu, W. McGinnis, N. Koibuchi, *Cerebellum* 10 (2011) 43–48.
- [85] I. Tonhajzerova, I. Ondrejka, M. Mestanik, P. Mikolka, I. Hrtanek, A. Mestanikova, I. Bujnakova, D. Mokra, *Adv. Exp. Med. Biol.* 861 (2015) 93–98.
- [86] I. Hertz-Picciotto, H.Y. Park, M. Dostal, A. Kocan, T. Trnovec, R. Sram, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 102 (2008) 146–154.
- [87] P. Ashwood, J. Van de Water, *Clin. Dev. Immunol.* 11 (2004) 165–174.
- [88] P. Ashwood, A. Enstrom, P. Krakowiak, I. Hertz-Picciotto, R.L. Hansen, L.A. Croen, S. Ozonoff, I.N. Pessah, J. Van de Water, *J. Neuroimmunol.* 204 (2008) 149–153.
- [89] M.G. Chez, T. Dowling, P.B. Patel, P. Khanna, M. Kominsky, *Pediatr. Neurol.* 36 (2007) 361–365.
- [90] H.O. Besedovsky, A.D. Rey, Brain cytokines as integrators of the immune–neuroendocrine network, in: A. Lajtha, H.O. Besedovsky, A. Galoyan (Eds.), *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*, Springer, 2008, pp. 3–17.
- [91] H.O. Besedovsky, A. del Rey, *Neurochem. Res.* 36 (2010) 1–6.
- [92] L. Furgeaud, L.M. Boulanger, *Eur. J. Neurosci.* 32 (2010) 207–217.
- [93] G. Anderson, M. Maes, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 42 (2013) 5–19.
- [94] T. Nagae, K. Araki, Y. Shimoda, L.I. Sue, T.G. Beach, Y. Konishi, *J Clin Cell Immunol* 7 (2016).
- [95] S.M. Allan, N.J. Rothwell, *Nat. Rev. Neurosci.* 2 (2001) 734–744.

- [96] S.M. Allan, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 917 (2000) 84–93.
- [97] L.M. Boulanger, *Neuron* 64 (2009) 93–109.
- [98] N.D. Perkins, *Trends Cell Biol.* 14 (2004) 64–69.
- [99] H.L. Pahl, *Oncogene* 18 (1999) 6853–6866.
- [100] H. Fan, B. Sun, Q. Gu, A. Lafond-Walker, S. Cao, L.C. Becker, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 282 (2002) H1778–1786.
- [101] R.H. Shih, C.Y. Wang, C.M. Yang, *Front. Mol. Neurosci.* 8 (2015) 77.
- [102] Y. Yamamoto, R.B. Gaynor, *Curr. Mol. Med.* 1 (2001) 287–296.
- [103] B. Hoesel, J.A. Schmid, *Mol. Cancer* 12 (2013) 86.
- [104] W.J. Lukiw, *Alzheimers Res. Ther.* 4 (2012) 47.
- [105] W.M. Snow, B.C. Albeni, *Front. Mol. Neurosci.* 9 (2016) 118.
- [106] R. Pal, P.C. Tiwari, R. Nath, K.K. Pant, *Neurol. Res.* 38 (2016) 1111–1122.
- [107] S.M. Leibowitz, J. Yan, *Front. Mol. Neurosci.* 9 (2016) 84.
- [108] R. Donadelli, M. Abbate, C. Zanchi, D. Corna, S. Tomasoni, A. Benigni, G. Remuzzi, C. Zoja, *Am. J. Kidney Dis.* 36 (2000) 1226–1241.
- [109] A. Sica, L. Dorman, V. Viggiano, M. Cippitelli, P. Ghosh, N. Rice, H.A. Young, *J. Biol. Chem.* 272 (1997) 30412–30420.
- [110] J. Bachevalier, K.A. Loveland, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 30 (2006) 97–117.
- [111] R.R. Girgis, N.J. Minshew, N.M. Melhem, J.J. Nutche, M.S. Keshavan, A.Y. Hardan, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 31 (2007) 41–45.
- [112] M.K. Belmonte, G. Allen, A. Beckel-Mitchener, L.M. Boulanger, R.A. Carper, S.J. Webb, *J. Neurosci.* 24 (2004) 9228–9231.
- [113] M.A. Just, V.L. Cherkassky, T.A. Keller, N.J. Minshew, *Brain* 127 (2004) 1811–1821.
- [114] S.I. Deutsch, M.R. Urbano, S.A. Neumann, J.A. Burket, E. Katz, *Clin. Neuropharmacol.* 33 (2010) 114–120.
- [115] G. Karvat, T. Kimchi, *Neuropsychopharmacology* 39 (2014) 831–840.
- [116] E.B. Mukaetova-Ladinska, J. Westwood, E.K. Perry.
- [117] J.H. Yoo, M.G. Valdovinos, D.C. Williams, *J. Autism Dev. Disord.* 37 (2007) 1883–1901.
- [118] Y.S. Mineur, A. Obayemi, M.B. Wigstrand, G.M. Fote, C.A. Calarco, A.M. Li, M.R. Picciotto, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110 (2013) 3573–3578.
- [119] N. George, R.J. Dolan, G.R. Fink, G.C. Baylis, C. Russell, J. Driver, *Nat. Neurosci.* 2 (1999) 574–580.
- [120] H.D. Critchley, E.M. Daly, E.T. Bullmore, S.C. Williams, T. Van Amelsvoort, D.M. Robertson, A. Rowe, M. Phillips, G. McAlonan, P. Howlin, D.G. Murphy, *Brain* 123 (Pt 11) (2000) 2203–2212.
- [121] P. Bentley, J. Driver, R.J. Dolan, *Brain* 132 (2009) 2356–2371.
- [122] C.M. Thiel, R.N. Henson, R.J. Dolan, *Neuropsychopharmacology* 27 (2002) 282–292.
- [123] K. Pierce, E. Redcay, *Biol. Psychiatry* 64 (2008) 552–560.
- [124] I.A. van Kooten, S.J. Palmen, P. von Cappeln, H.W. Steinbusch, H. Korr, H. Heinsen, P.R. Hof, H. van Engeland, C. Schmitz, *Brain* 131 (2008) 987–999.
- [125] H. Wang, M. Yu, M. Ochani, C.A. Amella, M. Tanovic, S. Susarla, J.H. Li, H. Wang, H. Yang, L. Ulloa, Y. Al-Abed, C.J. Czura, K.J. Tracey, *Nature* 421 (2003) 384–388.
- [126] C.N. Metz, K.J. Tracey, *Nat. Immunol.* 6 (2005) 756–757.
- [127] D.J. van Westerloo, I.A. Giebelen, S. Florquin, J. Daalhuisen, M.J. Bruno, A.F. de Vos, K.J. Tracey, T. van der Poll, *J Infect Dis* 191 (2005) 2138–2148.
- [128] W.J. de Jonge, E.P. van der Zanden, F.O. The, M.F. Bijlsma, D.J. van Westerloo, R.J. Binnink, H.R. Berthoud, S. Uematsu, S. Akira, R.M. van den Wijngaard, G.E. Boeckxstaens, *Nat. Immunol.* 6 (2005) 844–851.
- [129] Y.T. Xiao, J. Wang, W. Lu, Y. Cao, W. Cai, *Cell Death Dis.* 7 (2016) e2521.

- [130] Y. Gnatek, G. Zimmerman, Y. Goll, N. Najami, H. Soreq, A. Friedman, *Front. Mol. D. Li et al. Journal of Inorganic Biochemistry* 177 (2017) 39–54  
*Neurosci.* 5 (2012) 66.
- [131] M.A. Kokoszka, P.E. McGoldrick, M. La Vega-Talbott, H. Raynes, C.A. Palmese, S.M. Wolf, C.L. Harden, S. Ghatan, *J. Neurosurg. Pediatr.* (2016) 1–12.
- [132] M. Olczak, M. Duszczyk, P. Mierzejewski, K. Meyza, M.D. Majewska, *Behav. Brain Res.* 223 (2011) 107–118.
- [133] M. Hornig, D. Chian, W.I. Lipkin, *Mol. Psychiatry* 9 (2004) 833–845.
- [134] L. Shi, S.H. Fatemi, R.W. Sidwell, P.H. Patterson, *J. Neurosci.* 23 (2003) 297–302.
- [135] J.G. Dorea, *Neurochem. Res.* 36 (2011) 927–938.
- [136] E. Passeri, C. Villa, M. Couette, E. Itti, P. Brugieres, P. Cesaro, R.K. Gherardi, A.C. Bachoud-Levi, F.J. Authier, *J. Inorg. Biochem.* 105 (2011) 1457–1463.
- [137] M. Couette, M.F. Boisse, P. Maison, P. Brugieres, P. Cesaro, X. Chevalier, R.K. Gherardi, A.C. Bachoud-Levi, F.J. Authier, *J. Inorg. Biochem.* 103 (2009) 1571–1578.
- [138] Y. Shoenfeld, N. Agmon-Levin, *J. Autoimmun.* 36 (2011) 4–8.
- [139] P.L. Meroni, *J. Autoimmun.* 36 (2010) 1–3.
- [140] J.R. Walton, *Neurotoxicology* 30 (2009) 182–193.
- [141] Y. Zafrir, N. Agmon-Levin, Z. Paz, T. Shilton, Y. Shoenfeld, *Lupus* 21 (2012) 146–152.
- [142] D. Sienkiewicz, W. Kułak, B. Okurowska-Zawada, G. Paszko-Patej, *Prog Health Sci* 2 (2012) 129–141.
- [143] A.D. Cohen, Y. Shoenfeld, *J. Autoimmun.* 9 (1996) 699–703.
- [144] L. Tomljenovic, C.A. Shaw, *Lupus* 21 (2012) 223–230.
- [145] L. Tomljenovic, C.A. Shaw, *J. Inorg. Biochem.* 105 (2011) 1489–1499.
- [146] S.F. Maier, L.R. Watkins, *Psychol. Rev.* 105 (1998) 83–107.
- [147] R.M. Barrientos, M.G. Frank, L.R. Watkins, S.F. Maier, *Horm. Behav.* 62 (2012) 219–227.
- [148] R. Dantzer, K.W. Kelley, *Brain Behav. Immun.* 21 (2007) 153–160.
- [149] M.G. Frank, Z.D. Miguel, L.R. Watkins, S.F. Maier, *Brain Behav. Immun.* 24 (2009) 19–30.
- [150] F. Pitossi, A. del Rey, A. Kabiersch, H. Besedovsky, *J. Neurosci. Res.* 48 (1997) 287–298.
- [151] X. Du, B. Fleiss, H. Li, B. D'Angelo, Y. Sun, C. Zhu, H. Hagberg, O. Levy, C. Mallard, X. Wang, *PLoS One* 6 (2011) e19583.
- [152] S.D. Bilbo, J.W. Rudy, L.R. Watkins, S.F. Maier, *Behav. Brain Res.* 169 (2006) 39–47.
- [153] S.D. Bilbo, L.H. Levkoff, J.H. Mahoney, L.R. Watkins, J.W. Rudy, S.F. Maier, *Behav. Neurosci.* 119 (2005) 293–301.
- [154] S.D. Bilbo, J.C. Biedenkapp, A. Der-Avakian, L.R. Watkins, J.W. Rudy, S.F. Maier, *J. Neurosci.* 25 (2005) 8000–8009.
- [155] M.A. Galic, K. Riazzi, J.G. Heida, A. Mouihate, N.M. Fournier, S.J. Spencer, L.E. Kalynchuk, G.C. Teskey, Q.J. Pittman, *J. Neurosci.* 28 (2008) 6904–6913.
- [156] S.J. Spencer, N.P. Hyland, K.A. Sharkey, Q.J. Pittman, *Am. J. Phys. Regul. Integr. Comp. Phys.* 292 (2007) R308–315.
- [157] R. Tuchman, I. Rapin, *Lancet Neurol.* 1 (2002) 352–358.
- [158] A.E. Purcell, O.H. Jeon, A.W. Zimmerman, M.E. Blue, J. Pevsner, *Neurology* 57 (2001) 1618–1628.
- [159] J.S. Gerber, P.A. Offit, *Clin. Infect. Dis.* 48 (2009) 456–461.
- [160] B. Conti, I. Tabarean, C. Andrei, T. Bartfai, *Front. Biosci.* 9 (2004) 1433–1449.
- [161] C.A. Dinarello, *J Infect Dis* 179 (Suppl. 2) (1999) S294–304.
- [162] H.O. Besedovsky, A.D. Rey, *Brain Behav. Immun.* 21 (2007) 34–44.

- [163] A.S. McKee, M.W. Munks, M.K. MacLeod, C.J. Fleenor, N. Van Rooijen, J.W. Kappler, P. Murrack, *J. Immunol.* 183 (2009) 4403–4414.
- [164] F. Mosca, E. Tritto, A. Muzzi, E. Monaci, F. Bagnoli, C. Iavarone, D. O'Hagan, R. Rappuoli, E. De Gregorio, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105 (2008) 10501–10506.
- [165] R.K. Gherardi, M. Coquet, P. Cherin, L. Belec, P. Moretto, P.A. Dreyfus, J.F. Pellissier, P. Chariot, F.J. Authier, *Brain* 124 (2001) 1821–1831.
- [166] C.A. Shaw, S. Sheth, D. Li, L. Tomljenovic, *OA Autism* 2 (2014) 11.
- [167] J.W. Olney, *Neurotoxicology* 23 (2002) 659–668.
- [168] M.V. Johnston, *Brain Dev.* 17 (1995) 301–306.
- [169] L. Melendez, D. Santos, L. Luna Polido, M.L. Mendes, S. Sella, L.Q. Caldas, E. Silva-Filho, *Clin. Exp. Pharmacol.* 3 (2013).
- [170] H. Yasuda, T. Tsutsui, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 10 (2013) 6027–6043.
- [171] M.M. McCarthy, A.P. Arnold, G.F. Ball, J.D. Blaustein, G.J. De Vries, *J. Neurosci.* 32 (2012) 2241–2247.
- [172] T.L. Bale, *Neuron* 64 (2009) 13–16.
- [173] N. Izquierdo-Useros, M. Naranjo-Gomez, I. Erkizia, M.C. Puertas, F.E. Borrás, J. Blanco, J. Martínez-Picado, *PLoS Pathog.* 6 (2010) e1000740.
- [174] T. Laskus, M. Radkowski, D.M. Adair, J. Wilkinson, A.C. Scheck, J. Rakela, *AIDS* 19 (Suppl. 3) (2005) S140–144.
- [175] D.B. Dubal, P.M. Wise, *Dialogues Clin. Neurosci.* 4 (2002) 149–161.
- [176] P.M. Wise, D.B. Dubal, M.E. Wilson, S.W. Rau, M. Bo Ttner, *Endocrinology* 142 (2001) 969–973.
- [177] T. Kubota, H. Matsumoto, Y. Kirino, *J. Pharmacol. Sci.* 131 (2016) 219–222.
- [178] P.M. Wise, D.B. Dubal, *Biol. Reprod.* 63 (2000) 982–985.
- [179] E. Sabbioni, N. Blanch, K. Baricevic, M.-A. Serra, *Biol Trace El Res* 68 (1999) 107–119.