

Relación entre la infección viral, citoquinas y trastornos del neurodesarrollo

Relationship between viral infection, cytokines and neurodevelopment

Dzib-Goodin Alma,* Sanders Linda*

* Learning and Neuro-Development Research Center; Lisle, Illinois, United States.

RESUMEN

Diversas investigaciones indican una asociación entre las infecciones virales peri y posnatales y los trastornos del neurodesarrollo, mismos que se manifiestan con distinta intensidad dependiendo del momento en que la infección fue adquirida, la intensidad del ataque y la respuesta del sistema inmunológico ante el huésped. Estudios realizados con modelos animales indican que las infecciones sistémicas o la activación de la respuesta inmunológicas pueden producir cambios en la función cerebral; estos cambios pueden afectar la estructura y función del sistema nervioso central por lo que la literatura sugiere que las alteraciones inmunitarias, especialmente la respuesta inflamatoria natural, deben ser consideradas al momento de realizar diagnósticos a niños con trastornos en el neurodesarrollo, especialmente si muestran factores de riesgo. Los virus que se han documentado con mayor énfasis son el HHV-1 y HHV-6 de la familia de los herpes virus, los enterovirus entre los que se encuentran la poliomielitis y el enterovirus 71 y, por supuesto, el VIH, mientras que el menos documentado es el parechovirus humano, mismos que producen una respuesta por parte del sistema inmunológico capaz de alterar el funcionamiento cerebral a corto, mediano o largo plazo, por su parte el virus de la enfermedad de Borna ha sido empleado en modelos animales. El presente artículo se centra específicamente en aquellas infecciones producidas por agentes virales, siendo una revisión sistemática de la literatura en el área de la neurovirología que busca describir la relación entre la presencia de un virus, la consecuente expresión de las citoquinas pro y antiinflamatorias y el impacto en el desarrollo del sistema nervioso central, relación que algunos apuntan como causante de distintas alteraciones en área de la salud mental.

Palabras clave: Citoquinas, neurodesarrollo, neurovirología, salud mental, virus.

ABSTRACT

Different lines of research indicate an association between viral infections peri- and postnatally and neurodevelopmental disorders, which can be manifested through different degrees of cognitive and mental disorders depending of the period that infection was acquired, the intensity of the attack and the response of the immune system of the host. Studies with animal models indicate that systemic infections or activation of immune response can cause changes in brain function, these changes can affect the structure and function of the central nervous system, which the literature suggests that immune alterations, especially natural inflammatory response must be considered while are making diagnoses children with neurodevelopmental disorders, especially if they show risk factors. Viruses that have been documented with greater emphasis is HHV-1 and HHV-6 of the family of herpes viruses, enteroviruses including polio and enterovirus 71, and of course HIV, while the less documented is the human parechovirus, same that produce a response from the immune system and can alter brain function in the short, medium or long term. Meanwhile Borna virus disease, has been used in animal models. This article focuses specifically on those infections caused by viral agents, with a systematic review of the literature in the area of neurovirology that seeks to describe the relationship between the presence of a virus, the subsequent expression of pro and anti inflammatory cytokines and the impact on the development of the central nervous system, a relationship that some point to cause different alterations in the mental health area.

Key words: Neurovirology, viruses, mental health, neurodevelopment, cytokines.

INTRODUCCIÓN

Un virus es un agente infeccioso microscópico acelular que sólo puede multiplicarse dentro de las células de otros organismos. A diferencia de los priones y viroides, los virus se componen de dos o tres partes: su material genético, que porta información hereditaria que puede ser

ácido desoxirribonucleico o ribonucleico; una cubierta proteica que les sirve de protección y en algunos es posible reconocer una bicapa lipídica que los rodea cuando se encuentran fuera de la célula.

Las infecciones virales abarcan un amplio espectro de enfermedades que de adquirirse durante el periodo perinatal o posnatal, pueden producir efectos potencialmente

Correspondencia: Alma Dzib Goodin, Linda Sanders.
6450 Cape Cod Court; Lisle, Illinois, 60532, United States.
Correo electrónico: alma@almadzib.com, lindamargaretsanders@gmail.com

Artículo recibido: Febrero 28, 2014.
Artículo aceptado: Mayo 09, 2014.

devastadores en el huésped, especialmente para un cerebro en desarrollo, pues se han asociado con encefalopatía crónica, encefalitis, enfermedad desmielinizante, tumores y crisis convulsivas.¹⁻³

Ante la presencia de virus en el organismo, se presenta una respuesta inmunológica ante el ataque, acción que se ha relacionado con lesiones del sistema nervioso central (SNC), mismas que se han relacionado con diversas enfermedades mentales a corto, mediano y largo plazo, entre las que se encuentran los trastornos en el neurodesarrollo categorizados muchas veces como autismo y la esquizofrenia.¹⁻⁵

Este artículo busca establecer la relación entre los virus, la respuesta inmunológica y los trastornos del neurodesarrollo, misma que se ha venido estudiando al menos desde 1992,⁵ año en que se publicó un artículo donde se relacionan los genes, los virus y los trastornos del neurodesarrollo, a partir de estudios de neuroimagen y neuropatología, y en el cual se observan aberraciones del desarrollo cerebral que sugieren el origen de la esquizofrenia. A partir de dicha publicación, diversos estudios han apuntado hacia la relación entre los efectos de la inflamación y respuestas alteradas del sistema nervioso, documentándose el riesgo para desarrollar diferentes neuropatologías, además de la alteración del sistema inmunológico.⁴⁻⁷

La relación entre la presencia de proteínas y el autismo es uno de los temas más estudiados por la neurovirología, especialmente por la presencia de la proteína básica de la mielina (anti MBP) y la proteína de filamento neurona-axón (anti NAFF) en niños autistas, por lo que diversos investigadores han examinado la asociación entre la serología de los anticuerpos a través del análisis simultáneo de anticuerpos para diferentes virus entre los que se encuentran el HHV-6 y el sarampión,^{2,7-9} aunque otros estudios mencionan también a los anticuerpos maternos específicos que reconocen los antígenos del cerebro del feto. Especialmente la lactato deshidrogenasa A y B (LDH), cipina, fosfoproteína inducida por el estrés (STIP1), colapsina como proteína mediadora de respuestas 1 y 2 (CRMP1 y CRMP2) y la proteína Y-box, vinculada para comprender los siete antígenos primarios reconocidos en el autismo relacionados con los anticuerpos maternos (MAR).⁹

El hallazgo de los anticuerpos maternos (MAR), por supuesto, abrió una línea de investigación que busca comprender el impacto de los virus y bacterias en los fetos, así como los efectos de estos sobre el cerebro en formación. La hipótesis más aceptada es que esto se relaciona con diversos trastornos del neurodesarrollo, no exclusivamente con autismo, pues los efectos pueden verse a largo plazo, por lo que se menciona la esquizofrenia, aunque el impacto de las infecciones dependen del momento y virulencia del ataque.⁹⁻¹²

En su estudio Braunschweig, *et al.* mencionan específicamente la relación entre la reactividad materna a los antígenos LDH, STIP1, CRMP1 y/o cipina con conductas estereotipadas en infantes, mencionando las alteraciones a nivel cerebral que desencadenan las conductas autistas generales.⁹

Específicamente las variaciones en la forma de estructuras cerebrales se han observado en modelos animales que

muestran el riesgo cerebral de sufrir cambios no sólo de forma, consistencia y tamaño, sino a nivel proteico,¹⁰⁻¹³ dependiendo del tipo de virus y el periodo en que se presenta la infección, con lo que se sugiere una validez ecológica de la relación entre virus y los trastornos del desarrollo.¹³

Sin embargo, los virus no son el único mecanismo que se encuentra en las alteraciones del neurodesarrollo, ya que se han reportado numerosos estudios que mencionan a las citoquinas, las cuales juegan un papel importante en la función del SNC, tanto en condiciones fisiológicas normales como patológicas, siendo los astrocitos y la microglía las células residentes capaces de producirlas.¹⁴

Las citoquinas son proteínas cuya acción es la regulación del mecanismo de inflamación, son de dos tipos: proinflamatorias y antiinflamatorias. Debido a esta función, son conocidas como agentes responsables de la comunicación intercelular, que inducen la activación de receptores específicos de membrana, regulación de la diferenciación dopaminérgica y GABAérgica, así como la maduración sináptica, funciones de proliferación y diferenciación celular, favorecen la quimiotaxis, el crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas.¹⁴⁻¹⁹ Estudios internacionales han mostrado que miembros específicos de las citoquinas, como la interleucina-1, el factor de crecimiento epidérmico y la neuregulina-1 se inducen después de infecciones y lesiones cerebrales. Algunos de estos estudios se han conducido con modelos animales, especialmente en cerebros de roedores empleando estas proteínas, cuyas conclusiones indican que se inducen anomalías conductuales y cognitivas graves y persistentes, con lo que se establece la perturbación del desarrollo cerebral, así como el deterioro de las respuestas psicológicas, conductuales y cognitivas,²⁰⁻²³ con lo cual es difícil ignorar el papel de los factores infecciosos e inmunológicos en la patogénesis de los trastornos del desarrollo neurológico.

Se han observado también la relación entre las citoquinas y los microbios en pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas y en aquellos con presencia de enfermedades reumatóides, por lo que se comenzaron a analizar las respuestas del sistema inmunológico ante la presencia de agentes infecciosos.²⁴

Algunos efectos de la inflamación causada por virus y bacterias en el periodo prenatal se han analizado sistemáticamente en modelos animales bajo distintos procedimientos, uno de ellos es inyectando ácido policitídilico (PolyIC) que estimula la liberación de la respuesta inflamatoria materna a través de las citoquinas, imitando la respuesta de infección viral, con lo que los productos presentan características similares a las anomalías del desarrollo neurológico que se encuentra en pacientes con esquizofrenia.^{15,19,21,22,25}

Entre los virus estudiados con modelos animales se encuentra el Bornavirus (BDV-G), bajo dos protocolos de infección: en roedores recién nacidos o adultos, lo que permite comprender los mecanismos por los cuales los agentes neurotróficos y/o factores inmunes pueden afectar el desarrollo del SNC que lleva a las alteraciones en el comportamiento y los procesos neurocognitivos, y ha sido posible distinguir diferentes grados de daño a nivel neurológico.²¹⁻²⁵

Mientras que otros estudios con animales centrados en la familia de los herpes virus reportan efectos en el neurodesarrollo cerebral de ratas bajo la influencia del virus H1N1, mejor conocido como el virus de la influenza A, el cual es capaz de producir una alteración en los niveles de serotonina, ácido 5 hidroxindolacético, así como en la taurina; sin embargo, no se reportan alteraciones dopaminérgicas, aunque el estudio patológico de las ratas nacidas del roedor infectado revelaron un decremento significativo en los niveles de serotonina a nivel cerebeloso comparado con el grupo control.^{20,21}

Cuando el estudio se centra en el bornavirus, los resultados más consistentes son alteraciones conductuales y motoras como los síndromes de disquinesia y distónicos, meningoencefalitis inmuno mediada, problemas en la interacción social y estereotipia.²²

Los efectos que se encuentran bajo estos procedimientos son el incremento del volumen de los ventrículos laterales, decremento del volumen del lóbulo temporal, inhibición anormal del prepulso, incremento de la sensibilidad conductual a los agonistas dopaminérgicos, activación microglial, apoteosis neuronal, dificultades en el proceso de la memoria y conductas sociales, así como dificultades en la comunicación social entre las ratas estudiadas.^{10-13,15-20,23,26-28} Es por ello que los efectos de la infección y la consecuente inflamación prenatal en humanos se relacionan con el riesgo de esquizofrenia, las funciones autoinmunes, cambios en la morfología cerebral, principalmente en la sustancia blanca y trastornos neurocognitivos, similares a los encontrados en los modelos animales.²⁸

Entre los virus que se han estudiado y relacionado con los trastornos del neurodesarrollo se encuentran los citomegalovirus como el HHV-6, HHV-1, el sarampión y el parechovirus, que se han identificado como factores detonantes de algunos tipos de epilepsia²⁹⁻³¹ y cuyo efecto a largo plazo llega a mostrar conductas similares a las reconocidas en el autismo clásico de Kanner.²⁹⁻³⁴ Otras infecciones analizadas son el virus de la influenza, que fue uno de los primeros virus asociados con el aumento de riesgo de la esquizofrenia en 1992,^{5,7,15,33,34} el bornavirus que se analiza en una población de Taiwán³⁰ y gracias al cual se reconocen conductas esquizofrénicas en los pacientes, similares a las observadas en modelos animales.

A la luz de estas conclusiones es posible sugerir una relación en primer lugar con la presencia de virus, y que las infecciones se pueden presentar en la madre (perinatal)^{9,12,13,35,36} o bien posnatal tanto en humanos como en roedores^{16,37,38} y que los efectos pueden variar dependiendo del momento del desarrollo cerebral en que el contagio se presentó.^{38,39,40} El segundo aspecto es la presencia de proteínas, especialmente las citoquinas^{3,23,41-48} que se presentan como respuesta inmunológica ante la presencia de infecciones, aunque los estudios del proteome han establecido que los anticuerpos maternos en el caso de infecciones perinatales pueden causar una reacción adversa ante la presencia de antígenos del cerebro de feto cuando intenta reaccionar ante la presencia de infecciones.⁴⁷ Además se ha documentado la pre-

sencia de cápside vírica (la cual es una estructura proteica formada por una serie de monómeros en cuyo interior se encuentra el material genético del virus) en muestras de sangre de pacientes con esquizofrenia, y dicha asociación ha llevado al desarrollo de investigaciones para determinar la presencia de inflamación sistémica.^{48,49}

Por otra parte, estudios recientes sobre la barrera hematoencefálica, la cual está implicada en el mantenimiento del microambiente del SNC, a través de uniones estrechas de las células endoteliales que son inducidas por el medio ambiente neuronal durante el desarrollo del sistema vascular y que es una protección contra la invasión microbiana, no es impenetrable como se había sugerido, y los mecanismos de irrupción por parte de los virus son cada vez más claras, empleando un sistema de rompimiento de las estrechas uniones de la barrera, a través de mecanismos de daño apretando las células por dentro y fuera, interrumpiendo la actividad de la metaloproteína.⁵⁰⁻⁵³

De este modo, lentamente se comienza a analizar desde la neurovirología, la respuesta inflamatoria y su resultado en el neurodesarrollo a largo plazo, tanto en recién nacidos prematuros,⁵² como en pacientes diagnosticados con esquizofrenia y autismo.⁵⁴⁻⁵⁷

La importancia de estos estudios es que en la mayoría de los casos los pacientes son diagnosticados en base a los parámetros clínicos como el DSM-5 basados en escalas de observación conductual, pero con los cambios anunciados por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos se espera que sea posible tener pruebas más eficientes y sobre todo que se tome en cuenta la historia clínica, ya que las infecciones podrían ser consideradas como un factor de riesgo, mismas que pueden encontrarse no solo en los niños, sino en las madres.

Cualquier infección materna pudiera ser monitoreada, desde infecciones en las vías urinarias que son tan comunes durante el embarazo, así como el bajo peso en los neonatos, ya que éstos son más susceptibles a contraer infecciones intrahospitalarias,⁵⁷⁻⁶⁰ niños con trastornos epilépticos o con baja defensa del sistema inmunológico, por ejemplo aquellos que presentan amplio sufrimiento fetal o hipoxia durante el nacimiento,⁶² neonatos que se contagien por virus aun cuando los efectos de los mismos sean asintomáticos,^{63,64} por supuesto aquellos que presenten infecciones peri y postnatales como niños infectados por VIH,⁶⁴⁻⁶⁷ niños que presentan infecciones perniciosas de sarampión⁶⁸ debido a la posible infiltración en el SNC en el período neonatal y los efectos de ellos sobre la sustancia blanca, que se puede caracterizar como encefalitis capaz de producir convulsiones.⁶⁹⁻⁷¹

Con el reconocimiento de que la barrera hematoencefálica no es del todo permeable a las infecciones y que su desarrollo se puede ver violentado, al mismo tiempo que ha sido posible observar lesiones en la sustancia blanca a partir de ecografía craneal y de imágenes bajo la técnica de imagen ponderada de difusión. Con la presencia de encefalitis ha sido posible analizar el impacto del efecto de los virus y la respuesta inmunológica, con lo que es posible reconocer factores de riesgo en los menores, antes de que se detonen los trastornos

cognitivos, los cuales fácilmente pueden ser confundidos con trastornos del espectro autista.⁷²⁻⁷⁷

CONCLUSIONES

La relación entre las infecciones causadas por virus y bacterias ha quedado establecida a partir de diversos estudios, y con la llegada de los estudios centrados en el proteoma, ha sido posible analizar el impacto de sus efectos en el desarrollo neuronal. Este artículo centra la atención entre la relación de los virus, las citoquinas y el neurodesarrollo, encontrándose que los virus desencadenan una respuesta inmunológica y neuroanatómica, dependiendo del momento del ataque, la fuente de infección y su virulencia.

Los estudios moleculares evolucionan a pasos agigantados, lo cual abarata los costos y mejora la sensibilidad y rendimiento de las pruebas biológicas empleadas para analizar la presencia de virus, bacterias y otros agentes patógenos, con lo cual es posible reconocer las infecciones maternas, perinatales y postnatales, buscando que sea posible ejecutar acciones tempranas en el cuidado del neurodesarrollo de niños que pueden ser considerados en riesgo.

Es cierto que la neurovirología no es único campo que puede dar respuesta al elevado número de casos de trastornos del neurodesarrollo, pero sí es una puerta a acciones que alerten los efectos en este caso de los virus, creando protocolos de atención temprana a todo niño con historia clínica que mencione infección por virus o inflamación cerebral, tal es el caso de la hipoxia durante el parto, ya que en estos neonatos aumenta la posibilidad de presentar crisis epilépticas y más tarde trastornos del neurodesarrollo, especialmente a nivel cognitivo, que causan dificultades en la socialización y en el aprendizaje de los niños.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No existe ningún conflicto de intereses entre los autores de este escrito.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

REFERENCIAS

1. Crawford JR. Advances in pediatric neurovirology. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2010; 10: 147-57.
2. Dzib-Goodin A. El virus HHV-6 y su relación con los trastornos del neurodesarrollo. *Cuadernos de Neuropsicología* 2012; 6: 85-94.
3. Fineberg AM, Ellman LM. Inflammatory cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2013; 73: 951-66.
4. Anderson JL, Levy PT, Leonard KB, Smyser CD, Tychsen L, Cole FS. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus: when to consider the diagnosis. *Journal of Child Neurology* 2013; 29: 837-42.
5. Murray RM, Jones P, O'Callaghan E, Takei N, Sham P. Genes, viruses and neurodevelopmental schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 1992; 26: 225-35.
6. Kneeland RE, Fatemi SH. Viral infection, inflammation and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2013; 42: 35-48.
7. Singh VK, Lin SX, Yang VC. Serological association of measles virus and Human Herpesvirus-6 with brain autoantibodies in autism. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1998; 8: 105-8.
8. Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH, Buckley P. Prenatal inflammation and neurodevelopment in schizophrenia: A review of human studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2013; 42: 92-100.
9. Braunschweig D, Krakowiak P, Duncanson P, Boyce R, Hansen RL, Ashwood P, Hertz-Picciotto I, et al. Autism-specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain. *Translational Psychiatry* 2013; 3: e277. doi:10.1038/tp.2013.50
10. Boksa P. Effects of prenatal infection on brain development and behavior: A review of findings from animal models. *Brain, Behavior, and Immunity* 2010; 24: 881-97.
11. Li Q, Cheung C, Wei R, Hui ES, Feldon J, Meyer U, Chung S, et al. Prenatal immune challenge is an environmental risk factor for brain and behavior change relevant to schizophrenia: Evidence from MRI in a mouse model. *Plos One* 2009; 4: e6354.
12. Boksa P. Effects of prenatal infection on brain development and behavior: A review of findings from animal models. *Brain, Behavior, and Immunity* 2010; 24: 881-97.
13. Harvey L, Boksa P. Prenatal and postnatal animal models of immune activation: Relevance to a range of neurodevelopmental disorders. *Developmental Neurobiology* 2012; 72: 1335-48.
14. Sauder C, De la Torre JC. Cytokine expression in the rat central nervous system following perinatal Borna disease virus infection. *Journal of Neuroimmunology* 1999; 96: 29-45.
15. Ayhan Y, Abazyan B, Nomura J, Kim R, Ladenheim B, Krasnova IN, Sawa A, et al. Differential effects of prenatal and postnatal expressions of mutants human DISC1 on neurobehavioral phenotypes in transgenic mice: evidence for neurodevelopmental origin of major psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry* 2011; 16: 293-306.
16. Müller N, Bechter K. The mild encephalitis concept for psychiatric disorders revisited in the light of current psychoneuroimmunological findings. *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 2013; 19: 87-101.
17. Goff DC. Future perspectives on the treatment of cognitive deficits and negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry* 2013; 12: 99-107.
18. Chang LY, Huang LM, Gau SSF, Wu YY, Hsia SH, Fan TY, Lin KL, et al. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356: 1226-34.
19. Lanté F, Meunier J, Guiramand J, Maurice T, Cavalier M, de Jesus Ferreira MC, Animar R, et al. Neurodevelopmental damage after prenatal infection: Role of oxidative stress in the fetal brain. *Free Radical Biology and Medicine* 2007; 42: 1231-45.
20. Horning M, Briese T, Lipkin WI. Bornavirus tropism and targeted pathogenesis: Virus-host interactions in a neurodevelopmental model. *Advances in Virus Research* 2001; 56: 557-82.

21. Fatemi SH, Folsom TD, Rooney RJ, Moi S, Konfield TE, Reutiman Kneeland RE, Liesch SB, et al. The viral theory of schizophrenia revisited: Abnormal placental gene expression and structural changes with lack of evidence for H1N1 viral presence in placentae of infected mice or brains of exposed offspring. *Neuropharmacology* 2012; 62: 1290-8.
22. Winter C, Reutiman TJ, Folsom TD, Sohr R, Wolf RJ, Juckel G, Fatemi SH. Dopamine and serotonin levels following prenatal viral infection in mouse – Implications for psychiatric disorders such as schizophrenia and autism. *European Neuropsychopharmacology* 2008; 18: 712-16.
23. Briese T, Horning M, Lipkin WI. Bornavirus immunopathogenesis in rodents: models for human neurological diseases 1999; 5: 604-612.
24. Hornig M. The role of microbes and autoimmunity in pathogenesis of neuropsychiatric illness. *Current Opinion Rheumatology* 2013; 25: 488-95.
25. Hiroyuki N, Nori T. Recent progress in animal modeling of immune inflammatory processes in schizophrenia: Implication of specific cytokines. *Neuroscience Research* 2006; 56: 2-13.
26. Horning M, Lipkin WI. Infectious and immune factors in the pathogenesis of neurodevelopmental disorders: Epidemiology, hypothesis, and animal models. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2001; 7: 200-10.
27. Weissenböck H, Horning M, Hickey WF, Lipkin WI. Microglial activation and neuronal apoptosis in Bornavirus infected neonatal Lewis rats. *Brain Pathology* 2000; 10: 260-72.
28. Pearce BD. Modeling the role of infections in the etiology of mental illness. *Clinical Neuroscience Research* 2003; 3: 271-82.
29. Dzib Goodin A. El virus HHV-6 y sus efectos en el neurodesarrollo: un estudio de caso. *Rev Mex Neuroci* 2012; 13: 150-3.
30. Chen H, Chiu YL, Wei FC, Koong FJ, Liu HC, Shaw CK, Hwu HG, Hsiao KJ. High seroprevalence of Borna virus in schizophrenic patients, family members and mental health workers in Taiwan. *Molecular psychiatry* 1999; 4: 33-8.
31. Depino AM. (2006) Maternal infection and the offspring brain. *The Journal of Neuroscience* 1999; 26: 7777-8.
32. Bode L, Zimmermann W, Ferszt R, Steinbach F, Ludwig H. Borna disease virus genome transcribed and expressed in psychiatric patients. *Nature Medicine* 1995; 1: 232-6.
33. Lancaster K, Dietz DM, Moran TH, Pletnikov MV. Abnormal social behaviors in young and adult rats neonatally infected with Borna disease virus. *Behavioural Brain Research* 2007; 176: 141-8.
34. Revest M, Minjolle S, Veyer D, Lagathu G, Michelet C, Collimon R. Detection of HHV-6 in over a thousand samples: New types of infection revealed by an analysis of positive results. *Journal of Clinical Virology* 2011; 51: 20-4.
35. Lanari M, Papa I, Venturi V, Lazzarotto T, Faldella G, Gabrielli L, Guerra B, et al. Congenital infection with human herpesvirus 6 variante B associated with neonatal seizures and for neurological outcome. *J Med Virol* 2003; 70: 628-32.
36. Goldberg M, Goldberg E, Mena I (eds). *The myth of autism: how a misunderstood epidemic is destroying our children*. United States of America. Skyhorse Publishing. 2011.
37. Dzib A. Alteraciones del desarrollo por dificultades perinatales y la confusión con los trastornos del espectro autista. *Revista Mexicana de Neuropsicología* 2010; 5: 4-9.
38. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychological Medicine* 2013; 43: 239-57.
39. Pearce BD. Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a focus on mechanisms. *Molecular Psychiatry* 2001; 6: 634-46.
40. Meyer U, Yee BK, Feldo J. Neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse?. *The Neuroscientist* 2007; 13: 241-56.
41. Zhao J, Chen Y, Xu Y, Pi G. Effect of intrauterine infection on brain development and injury. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2013; 31: 543-9.
42. Jaaro-Peled H, Hayashi-Takagi A, Seshadri S, Kamiya A, Brandon NJ, Sawa A. Neurodevelopmental mechanism of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1-ErbB4 and DISC1. *Trends in Neurosciences* 2009; 32: 485-95.
43. Lipkin WI. Microbe hunting. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2010; 74: 363-77.
44. Malaeb S, Dammann O. Fetal inflammatory response and brain injury in the preterm newborn. *Journal of Child Neurology* 2009; 24: 1119-26.
45. Meyer U, Nyffeler M, Engler A, Urwyler A, Schedlowski M, Knuesel I, Yee BK, et al. The time of prenatal immune challenge determines the specificity of inflammation-mediated brain and behavioral pathology. *The Journal of Neuroscience* 2006; 26: 4752-62.
46. Anderson G, Maes M. Schizophrenia: Linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction neurodevelopment and neuroprogression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2013; 42: 5-19.
47. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, Sullivan MHF, Counsell SJ, Allsop J, Al-Nakib LA, Rutherford MA, Battin M, Roberts I, Edwards AD. Intrauterine T-Cell activation and increased proinflammatory cytokine concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *The Lancet* 2001; 358: 1699-700.
48. Hee Kim J, Hun Chung D, Sung Choi Y, Sop Lee B, Soo Kim K, Al-Rham Kim E. Clinical Features and neurodevelopmental outcomes of infants with congenital cytomegalovirus infection: single NICU experiences. *Neonatal Medicine* 2013; 20: 214-20.
49. Meyer U, Feldon J, Yee BY. A review of the fetal brain cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2009; 35: 959-72.
50. Ohtaki N, Kamitani W, Watanabe Y, Hayashi Y, Yanai H, Ikuta K, Tomonaga K. Down regulation of an astrocyte-derived inflammatory protein, S100B, reduces vascular inflammatory responses in brains persistently infected with Borna disease virus. *J Virol* 2007; 81: 5940-8.
51. Von Ehrenstein OS, Neta GI, Andrews W, Goldenberg R, Goepfert A, Zhang J. Child intellectual development in relation to cytokine levels in umbilical cord blood. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 1191-9.
52. Stolp HB, Dziegielewska KM. Review: Role of developmental inflammation and blood-brain barrier dysfunction in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2009; 35: 132-46.

53. Werner R, Hartwig W. Development of the blood-brain barrier. *Trends in Neuroscience* 1990; 13: 174-8.
54. Leboyer M, Tamouza R, Charron D, Faucard R, Perron H. Human endogenous retrovirus type W (HERV-W) in schizophrenia: A new avenue of research at the gene-environment interface. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2013; 14: 80-90.
55. Spinder KR, Hsu TH. Viral disruption of the blood-brain barrier. *Trends in Microbiology* 2012; 20: 282-290.
56. Meyer U, Feldon J, Dammann O. (2011) Schizophrenia and Autism: Both shared and disorder-specific pathogenesis via perinatal inflammation? *Pediatric Research* 2011; 69: 26R-33R.
57. Adams-Chapman I, Stoll B. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2006; 19: 290-297.
58. Bode L, Ludwig H. Borna disease virus infection, a human mental-health risk. *Clinical Microbiology Reviews* 2003; 16: 534-45.
59. Buehler MR. A proposed mechanism for autism: an aberrant neuroimmune response manifested as a psychiatric disorder. *Medical Hypotheses* 2011; 76: 863-70.
60. Burd I, Balakrishnan B, Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth. *Am J Reproduct Immunol* 2012; 67: 287-94.
61. Carbone KM, Rubin S, Nishino Y, Pletnikov MV. Borna disease: virus-induced neurobehavioral disease pathogenesis. *Current Opinion in Microbiology* 2001; 4: 467-75.
62. Flores-Padre JL, Cruz F, Orozco G, Vélez A. Hipoxia perinatal y su impacto en el neurodesarrollo. *Revista Chilena de Neuropsicología* 2013; 8: 26-31.
63. Ferriero DM. Neonatal brain injury. *The New England Journal of Medicine* 2004; 351: 1985-95.
64. Smith SE, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson PH. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *Neurobiology of Disease* 2007; 27: 10695-702.
65. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low birth-weight infants with neonatal infection. *The Journal of the American Medical Association* 2004; 292: 2357-65.
66. Gentile I, Altieri L, Lintas C, Sacco R, Curatolo P, Benvenuto A, Muratori F, et al. Urinary polyomavirus infectious in neurodevelopment disorders. *Open Journal of Psychiatry; Scientific Research* 2013; 3: 18-25.
67. Girard S, Tremblay L, Lepage M, Sébire G. IL-1 receptor antagonist protects against placenta and neurodevelopmental defects induced by maternal inflammation. *The Journal of Immunology* 2010; 18: 3997-4005.
68. Kawashima H, Mori T, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika, Wakefield A. Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel and autism. *Digestive Diseases and Science* 2000;45: 723-9.
69. Wu YJ, Schultz HE, Lin CC, Saar K, Patone G, Fischer H, Hübner N, Heimrich B, Schwemmie M. Borna disease virus-induced neuronal degeneration dependent on host genetic background and prevented by soluble factors. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 2013; 110: 1899-904.
70. Gonzalez-Dunia D, Volmer R, Mayer D, Schwemmie M. Borna disease virus interference with neuronal plasticity. *Virus Research* 2005; 111: 224-34.
71. Hagberg H, Gressens P, Mallard C. Inflammation during fetal and neonatal life: Implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Annals of Neurology* 2012; 71: 444-57.
72. Malaeb SN, Cohen SS, Virgintino D, Stonestreet BS. Development of the blood -Brain barrier. *Neo Reviews* 2012; 13(4): e241-e250.
73. Shivamurthy VM, Nandhakuman N, Gosalakkal JA, Hussain N. Human parechovirus causing extensive White matter brain injury in a neonate: a case report. *Journal of Pediatric Neurology* 2013; 11: 115-17.
74. Verboon-Macielek MA, Groenendaal F, Hahn CD, Hellmann J, Van Loon AM, Boivin G, De Vries LS. Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Annals of Neurology* 2008; 64: 266-73.
75. Velasco-Ramírez SF, Rosales-Rivera LY, Ramírez-Anguiano AC, Bitzer-Quintero OK. Citocinas y sistema nervioso: relación con crisis convulsivas y epilepsias. *Revista de Neurología* 2013; 57: 171-7.
76. Meyer U, Murray PJ, Urwyler A, Yee BK, Schedlowki M, Feldon J. Adult behavioral and pharmacological fetal brain balance between pro-inflammatory and IL-10-mediated anti-inflammatory signaling. *Molecular Psychiatry* 2008;13: 208-21.
77. Samia P, Petersen R, Walker KG, Eley B, Wilmshurst JM. Prevalence of Seizure in Children infected with Human Immunodeficiency Virus. *Journal of Child Neurology* 2013; 28: 297-302.