

Université de Lille

École Doctorale Biologie-Santé de Lille (ED446)

THÈSE

Présentée par

Thibaut Gauvrit

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE

Spécialité : Neurosciences

Conséquences d'un régime maternel riche en graisse durant la lactation chez la descendance dans un modèle murin de tauopathie

Soutenue publiquement le 15/03/2024 devant le jury composé de :

Mme. le Dr. Karine Cambon	Rapporteuse
Mme. le Pr. Muriel Darnaudéry	Rapporteuse
M. le Pr. Jean Lesage	Examineur
Mme. le Dr. Sabine Lévi	Examinatrice
M. le Dr. David Blum	Examineur
M. le Pr. Didier Vieau	Directeur de thèse

« Dans la vie, rien n'est à craindre, tout est à comprendre »

Marie Curie

« A ounce of prevention is worth a pound of cure »

Benjamin Franklin

REMERCIEMENTS

La thèse est une longue aventure remplie de rencontres et d'échanges tantôt professionnels tantôt personnels. Je souhaite remercier l'ensemble des personnes que j'ai pu et, je l'espère, continuerai de côtoyer.

Tout d'abord, je souhaite remercier chaleureusement les membres de mon jury de thèse. Merci à **Karine Cambon** et **Muriel Darnaudéry** d'avoir accepté d'être rapportrices de ma thèse et ainsi de lire ce manuscrit. Je remercie également **Jean Lesage** et **Sabine Lévi** d'avoir accepté d'être examinateurs de cette thèse mais aussi membres de mon jury de CSI. Vos conseils et remarques avisés, mais aussi votre bienveillance, m'ont aidé chaque année à faire avancer mon travail de thèse et mes projets futurs.

Je voudrais également remercier l'école **doctorale biologie-santé de Lille** et l'**Université de Lille** de m'avoir permis d'effectuer cette thèse dans de bonnes conditions. Merci également aux nombreux interlocuteurs que j'ai rencontrés lors des diverses formations proposées par l'école doctorale. Un grand merci à **France Alzheimer** de m'avoir permis de continuer 6 mois de plus ma thèse et d'avoir rendu possible ma participation au congrès de la *Society for neuroscience*. Merci à la **Fondation Vaincre Alzheimer** de m'avoir décerné un prix pour participer à l'ADPD, mon premier congrès international.

Mes plus sincères remerciements à **Didier**, mon directeur de thèse. Si j'avais à refaire une thèse, je te choisirais sûrement à nouveau. Ton amour pour la science est viral, je te remercie de m'avoir partagé ton savoir, d'abord en cours, puis durant mes stages de master et durant la thèse. Nos discussions scientifiques ont souvent débordé sur des conversations plus larges, allant de l'histoire des sciences, des voyages, de la vie quotidienne, tous ces échanges ont été riches aussi bien professionnellement que personnellement. Je te remercie aussi d'avoir été une oreille attentive et bienveillante, ta gentillesse et ta douceur sont d'autres de tes nombreuses qualités.

Un immense merci à **David**. Nous avons commencé autour d'une bière dans un bar, tu présentais les effets bénéfiques de la caféine dans la maladie d'Alzheimer. Je me rappelle encore t'envoyer un email le lendemain pour te demander un stage, ni une ni deux, 10 minutes après tu m'avais répondu. En effet, tu es toujours disponible, toujours à l'écoute, même quand tu es « sous l'eau ». J'ai apprécié nos échanges, tu as apporté beaucoup à ma culture scientifique en me partageant ton savoir et en m'expliquant tes nombreuses idées. Je tiens également à te remercier d'avoir été à mon écoute lors de moments plus difficiles de la vie, tes conseils ont été précieux et m'ont convaincu que les relations professionnelles peuvent être plus que professionnelles, même avec un chef. Nous finirons, comme nous avons commencé, autour d'une bière.

Un très grand merci à **Emilie**. Depuis mon stage de licence 3, où tu as eu la difficile charge de m'apprendre l'immuno, à maintenant il s'en est passé des choses. Je te remercie bien-sûr pour le partage de ton savoir, tu en as beaucoup et tu es toujours disponible pour le partager entre 2, 3 ou 4 réunions. Merci aussi pour ton aide, j'ai beaucoup apprécié faire « les dodo infinis » des animaux avec toi, un bon moment d'échange sur tout et rien. La réussite de ma thèse est en partie grâce à toi. Outre ces aspects plus scientifiques, j'ai rencontré une personne très sympathique, bienveillante, toujours à l'écoute et punchy.

Je tiens à remercier **Luc** de m'avoir permis de faire partie de son équipe. Vos conseils pour la suite de ma carrière me seront très utiles.

Je remercie l'ensemble des chercheurs de l'équipe pour le partage de leurs savoirs : **Valérie, Morvane, Nicolas, Marie, Bruno, Malika, Sophie** et **Thibaud**. Je remercie particulièrement **Vincent**, merci de m'avoir aidé pour les analyses de biologie moléculaire, pas toujours évidentes.

Mon projet de thèse n'aurait pas été possible sans le travail de qualité de nos différents collaborateurs. Merci à **Alexandre, Fabien, Soulimane, Marie F.** pour votre implication et votre aide précieuse pour les analyses bio-informatiques et à **Emmanuelle Vallez** pour les analyses biochimiques. Travailler à vos côtés fut très riche. Je remercie aussi **Anne Tailleur, Guillemette Marot** et **Michel Salzert** pour la supervision de ces travaux, mais aussi **Jean-Sébastien Annicotte** pour son aide précieuse à la dernière minute entre Noël et le nouvel an.

Je souhaite également remercier toutes les personnes qui m'ont permis de participer à leurs projets, me permettant de découvrir de nouveaux thèmes originaux. Merci à **Cécile Delarasse** de m'avoir fait participer à son projet, donnant lieu à mon premier article scientifique. Merci à **Sabrina Marion** de m'avoir fait participer à son projet sur *Toxoplasma gondii*, un super projet plein d'avenir. Merci à **Guillaume Dorothée** de m'avoir fait participer à son projet sur l'immunité adaptative.

Un grand merci à **Sabiha**. Tu m'as beaucoup appris, tu as toujours su trouver des solutions à tous mes problèmes (des plus simples aux plus loufoques). Merci d'être aussi bienveillante et à l'écoute. Tu es une très belle rencontre. Merci également à **Raph** et **Seb** (pleins de bonnes choses pour ta nouvelle aventure !) pour nos échanges, souvent le midi à raconter nos vies, mais aussi pour votre aide scientifique. Je remercie également **Séverine, Anna** et **Espérance** pour votre aide et votre sympathie.

Je tiens aussi à remercier **Kévin**. Tu m'as accueilli dès mon premier stage dans le labo et directement mis à l'aise. Puis, l'année suivante, tu m'as encadré et transmis tout ton savoir technique (il m'en manque encore un peu, tu reçois encore quelques SMS d'appel à l'aide pour mes soucis de bio mol). Travailler avec toi a été un réel plaisir et tu as été un modèle pour l'ensemble de ma thèse. Merci également à **Ouada**, discret mais toujours présent au bon moment pour discuter, prendre des nouvelles et aider. Ta présence les weekends rendaient ces journées plus rapides. Tu représentes un modèle de sérénité, c'est très agréable de travailler à tes côtés. J'espère sincèrement que la poursuite de ta carrière va se passer au mieux. Je souhaite aussi remercier vivement **Hamza**, tu as initié mon projet et m'a appris tout ton savoir sur le métabolisme, travailler à tes côtés au début de ma thèse fut très agréable.

Je souhaite remercier la team « Manger ? » avec qui j'ai papoté le midi, où lors des pauses (parfois un peu trop longues). Merci beaucoup à **Sarah L.**, celle qui a entendu de nombreuses heures le son de ma voix. Merci d'être qui tu es, tu es une très belle découverte et vite passée de collègue à amie. « Manger ? », « Tu fais quoi ? », « Je n'ai pas envie de travailler », « Je viens d'avoir une super idée (un apéro presque parfait, la crèmerie...) », toutes ces phrases rituelles (et j'en oublie) vont me manquer. Les pauses dans ton bureau m'ont bien aidé à traverser les mauvais mais aussi à partager les bons moments. Je remercie **Thomas C.**, merci pour ton aide, ta bienveillance, ta sympathie et tes idées de startup toujours plus farfelues les unes que les autres. Merci aussi de m'avoir tapé sur les doigts lorsqu'il le fallait (oui je suis un petit cancre en L2 cerveau, plus maintenant promis), avec toute ta diplomatie. Merci **Agathe**, partager ton bureau a été un grand plaisir. Nous avons bien rigolé (et travaillé). J'espère que la suite de ta thèse va se passer au mieux, tu le mérites. Je remercie **Bryan, Léna** et **Dimitri** d'avoir partagé le bureau, vous avez permis de

rendre les journées plus joyeuses. Je remercie aussi **Clément**, pas toujours présent au labo mais toujours présent pour aider. C'est très plaisant de discuter avec toi. Merci **Antoine**, tu as su ramener de la fraîcheur par ta sympathie, ta curiosité et ta bienveillance. J'aurais bien aimé que tu restes plus longtemps, mais on se retrouve bientôt avec 20°C de plus. Merci **Adriana**, tu as su également apporter de la fraîcheur, ta joie se propage (telle la protéine Tau dans le cerveau) et c'est un plaisir de discuter avec toi. Nous nous sommes un peu trop vu ces derniers temps le weekend, vite vite que tu publies ton article. Un grand merci à **Marie O., Thomas B., Camille, Rislane, Claire, Ilda, Lisa** et **Violette** pour votre sympathie et de rendre le labo plus gai.

Je veux aussi remercier les personnes qui sont parties vers d'autres horizons : **Elodie, Chloé, Mégane, Marie T., Victoria, Aude, Sarah Gu.** Merci aussi à **Marine**, tu as su amener de la vie dans le labo par ton dynamisme, ton partage et ta joie de vivre. Je suis très content de t'avoir rencontré et de te voir lors de journée ou soirée entre copains.

Je suis très reconnaissant et apporte mes sincères remerciements à l'ensemble du personnel commun, une équipe hors pair. **Céline**, il est difficile de trouver un mot juste pour te dire à quel point tu facilites la vie au laboratoire, toujours présente, toujours les bons mots. Ton simple « Bonjour Thibaut » rend la journée meilleure. Tu représentes un réel modèle d'humanité et de travail. **Sophie**, toi aussi tu simplifies la vie, merci de m'avoir accompagné dans toutes mes démarches administratives. Tu es souvent le premier visage que je vois de la journée, et c'est très plaisant de voir quelqu'un d'aussi rayonnant. **Nathalie** et **Marion**, je me répète, mais merci de faire toutes ces petites choses que l'on ne voit pas pour nous aider, avec autant de gentillesse, dans toutes nos démarches. Je n'oublie pas **Thomas, Karim** et **Laïfa**, sans qui aucune de mes expériences n'aurait pu voir le jour, merci d'effectuer ce travail de l'ombre tant nécessaire au fonctionnement et au bon déroulement d'une thèse, et en plus dans la bonne humeur.

Je souhaite également remercier le personnel des plateformes et de l'animalerie. Merci **Antonino, Meryem** et **Sarah Ga.** pour votre aide, vos conseils et vos nombreuses solutions quand tout ne fonctionnait pas au mieux. Vous avez rendu la tâche plus simple et agréable. Merci également à **Mélanie** de t'être occupée de mes animaux avec soin et d'avoir été disponible lorsque j'en avais besoin.

Merci aux stagiaires que j'ai encadrés, **Léa, Marine**². Vous m'avez beaucoup appris et ça a été un plaisir de vous partager mes quelques connaissances.

Je remercie mes amis les plus proches : **Jules, Julia, Tim, Ousmane**. Loin en distance, mais toujours présents pour changer les idées. Merci d'être qui vous êtes, je suis très fier de pouvoir vous compter parmi mes amis. J'espère pouvoir reprendre le temps « perdu », j'ai hâte d'aller vous visiter ! Cette thèse m'a permis de rencontrer des copains : **Gaspard, Maxence, Théo, Renaud, Céline**. Les soirées mouvementées à vos côtés m'ont permis de souffler un peu (et de boire un peu, beaucoup, trop ?), je vous en remercie.

Je ne saurais remercier assez ma famille, sans qui rien n'aurait été possible. **Papa, maman**, vous avez toujours cru en moi, toujours fait en sorte que tout se passe au mieux pour moi et que je ne ressent pas les soucis lorsqu'il y en avait. Je suis profondément reconnaissant et fier de vous avoir comme parents. **Fabien** et **Marie**, je vous remercie d'être qui vous êtes. Vous ne le savez peut-être pas mais vous êtes de vrais modèles pour moi que j'essaie chaque jour de suivre. Je suis très fier de vous avoir comme frère et sœur. Merci **Ava** pour ton sourire et tes rires contagieux, notamment quand ton papa **Gwenolé** fait des « bêtises ».

Enfin, merci milles fois **Sarra**. La thèse est remplie de découvertes, tu en es la plus belle. Tu es la personne la plus importante dans la réussite de ma thèse, je suis si fier de t'avoir à mes côtés. Ton sourire, ton amour, ta bienveillance, ton écoute, ton énergie, ton aide, il y a tellement de choses qui me rende la vie plus agréable, mais aussi qui me permettent de voir un avenir avec autant de sérénité. Merci également de supporter mes sauts d'humeur et mon stress. Maintenant, place à un nouveau chapitre que nous allons écrire ensemble au soleil.

RÉSUMÉ

De nombreuses études indiquent qu'une perturbation de l'environnement périnatal contribuerait au développement de maladies chez les descendants adultes. La perturbation la plus étudiée est la malnutrition qui touche plus de 2 milliards d'individus dans le monde. Des travaux ont associé la malnutrition maternelle et des altérations à court et à long terme chez les descendants, avec en particulier une augmentation de troubles métaboliques et cognitifs. Bien que la plupart des études se soient focalisées sur les conséquences au niveau périphérique, quelques travaux ont montré des effets sur le cerveau, lequel se développe principalement durant la lactation chez la souris et durant la fin de grossesse chez l'Homme. En effet, des travaux suggèrent qu'un régime riche en graisse (HF) durant la période périnatale provoque des altérations au niveau de l'hippocampe (structure essentielle dans les processus cognitifs). Par ailleurs, les altérations métaboliques étant un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer (MA) et les troubles cognitifs étant une caractéristique de celle-ci, il semble possible que la malnutrition maternelle puisse participer au développement de la MA. A l'heure actuelle, peu de données sont disponibles et aucune étude a appliqué le régime uniquement durant la lactation. De plus, aucun travail a étudié la présence d'éventuels différences sexuelles alors que la MA touche davantage les femmes que les hommes. Ainsi, l'objectif principal de mes travaux de thèse était d'identifier les effets d'un régime maternel HF durant la lactation chez les descendants mâles et femelles adultes dans un modèle murin mimant le versant Tau de la MA (souris THY-Tau22).

Pour atteindre cet objectif, nous avons croisé des femelles C57Bl6/J avec des mâles THY-Tau22 et soumis les femelles à un régime standard ou HF (58% de graisse) durant les 3 semaines de lactation. Au sevrage les descendants THY-Tau22 et leurs contrôles de portée ont reçu un régime standard jusqu'au sacrifice à l'âge de 4 (début de la lésion Tau) ou 7 mois (début du déclin cognitif). Les résultats indiquent que le régime maternel HF diminue la masse pondérale des mères durant la lactation et augmente celle des descendants au sevrage. A l'âge adulte, la régime maternel HF induit une intolérance au glucose chez les descendants mâles uniquement. De plus, le régime maternel HF provoque une altération de la mémoire spatiale chez les descendants mâles et femelles, quel que soit leur génotype. Ces troubles s'accompagnent, chez les descendants THY-Tau22, d'une augmentation de la phosphorylation de la protéine Tau hippocampique à l'âge de 4 mois chez les mâles et à 7 mois chez les femelles, mettant en évidence un décalage entre les deux sexes. Par ailleurs, ils s'accompagnent d'une altération de la neurogenèse hippocampique adulte, avec une augmentation de la prolifération chez les descendants C57Bl6/J mâles et de neurones matures chez les descendants THY-Tau22 femelles. De plus, les analyses révèlent que le régime maternel HF modifie les synapses avec une diminution de compartiments post-synaptiques chez les femelles C57Bl6/J et des protéines NR2B et SNAP25 chez les mâles THY-Tau22. Enfin, par une

approche multi-omiques, nous avons montré que le régime maternel HF modifie le transcriptome et le protéome hippocampiques, en affectant des voies biologiques associés à la mitochondrie, au métabolisme énergétique et à la traduction, que ce soit en condition physiologique ou pathologique. Toutefois, les gènes et protéines dérégulés par le régime maternel HF sont différents selon le sexe.

Nos données suggèrent que la malnutrition maternelle accélère l'apparition des altérations liées au vieillissement et à la tauopathie chez les descendants et que ses effets sont dépendants du sexe. Nos résultats confirment l'importance de l'environnement périnatal qui constitue une période opportune d'intervention pour tenter d'enrayer l'expansion des maladies métaboliques et neurodégénératives.

Mots clés : Tauopathie, lactation, malnutrition maternelle, cognition, multiomics

ABSTRACT

Numerous studies indicate that disruption of the perinatal environment contributes to the development of diseases in adult offspring. The most studied disturbance is malnutrition, which affects over 2 billion people worldwide. Studies have associated maternal malnutrition with short- and longterm alterations in offspring, particularly an increase in metabolic and cognitive disorders. Although most studies have focused on consequences at the peripheral level, a few have shown effects on the brain, which develops mainly during lactation in mice and late pregnancy in humans. Indeed, research suggests that a high-fat (HF) diet during the perinatal period causes alterations in the hippocampus (a structure essential to cognitive processes). Moreover, since metabolic alterations are a risk factor for Alzheimer's disease (AD), and cognitive impairment is a characteristic feature of the disease, it seems possible that maternal malnutrition may contribute to the development of AD. To date, few data are available, and no studies have applied the diet solely during lactation. Furthermore, no work has investigated the presence of a possible sexual dimorphism, despite the fact that AD affects women more than men. Thus, the main objective of my thesis work was to identify the effects of a maternal HF diet during lactation in adult male and female offspring in a mouse model mimicking the Tau pathology of AD (THY-Tau22 mice).

To achieve this objective, C57Bl6/J females were crossed with THY-Tau22 males and subjected to a standard or HF (58% fat) diet during the 3-week lactation period. At weaning, THY-Tau22 offspring and their littermate were fed a standard diet until sacrifice at 4 (onset of Tau lesion) or 7 months of age (onset of cognitive decline). The results indicate that the HF maternal diet decreases maternal body weight during lactation and increases offspring body weight at weaning. In adulthood, the HF maternal diet induced glucose intolerance in male offspring only. The HF maternal diet also impaired spatial memory in male and female offspring, independently of genotype. In THY-Tau22 offspring, these disorders are accompanied by an increase in hippocampal Tau protein phosphorylation at 4 months of age in males and 7 months of age in females, highlighting a delay between the two sexes. Moreover, they are accompanied by an alteration in adult hippocampal neurogenesis, with increased proliferation in male C57Bl6/J offspring and mature neurons in female THY-Tau22 offspring. Furthermore, analyses reveal that the maternal HF diet modifies synapses, with a decrease in post-synaptic compartments in C57Bl6/J females and in NR2B and SNAP25 proteins in THY-Tau22 males. Finally, using a multi-omics approach, we have shown that the maternal HF diet modifies the hippocampal transcriptome and proteome, affecting biological pathways associated with mitochondria, energy metabolism and translation, both in physiological and pathological conditions. However, the genes and proteins deregulated by maternal HF diet differ according to sex.

Our data suggest that maternal malnutrition accelerates the onset of age-related alterations and tauopathy in offspring, and that its effects are sex-dependent. Our results confirm the importance of the perinatal environment as an opportune time for intervention in an attempt to stem the spread of metabolic and neurodegenerative diseases.

Key words: Tauopathy, lactation, maternal malnutrition, cognition, multiomics

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Publications :

Gauvrit, T., Benderradji, H., Pelletier, A., Aboulouard, S., Faivre, E., Carvalho, K., Deleau, A., Vallez, E., Launay, A., Bogdanova, A., Besegher, M., Le Gras, S., Tailleux, A., Salzert, M., Buée, L., Delahaye, F., Blum, D., & Vieau, D. (2023). Multi-Omics Data Integration Reveals Sex-Dependent Hippocampal Programming by Maternal High-Fat Diet during Lactation in Adult Mouse Offspring. *Nutrients*, 15(21), 4691. <https://doi.org/10.3390/nu15214691>

Gauvrit, T., Benderradji, H., Buée, L., Blum, D., Vieau, D. (2022). Early-Life Environment Influence on Late-Onset Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 834661. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.834661>

Benderradji, H., Kraiem, S., Courty, E., Eddarkaoui, S., Bourouh, C., Faivre, E., Rolland, L., Caron, E., Besegher, M., Oger, F., Boschetti, T., Carvalho, K., Thiroux, B., **Gauvrit, T.**, Nicolas, E., Gomez-Murcia, V., Bogdanova, A., Bongiovanni, A., Muhr-Tailleux, A., Lancel, A., Bantubungi, K., Sergeant, N., Anicotte, JS., Buée, L., Vieau, D., Blum, D., Buée-Scherrer, V. (2022). Impaired Glucose Homeostasis in a Tau Knock-In Mouse Model. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 841892. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.841892>

Carvalho, K., Martin, E., Ces, A., Sarrazin, N., Lagouge-Roussey, P., Nous, C., Boucherit, L., Youssef, I., Prigent, A., Faivre, E., Eddarkaoui, S., **Gauvrit, T.**, Vieau, D., Boluda, S., Huin, V., Fontaine, B., Buée, L., Delatour, B., Dutar, P., Sennlaub, F., Guillonnet, X., Blum, D., Delarasse, C. (2021). P2X7-deficiency improves plasticity and cognitive abilities in a mouse model of Tauopathy. *Progress in neurobiology*, 206, 102139. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102139>

Communications orales :

Gauvrit, T. (2023). Implication des stress périnataux dans la maladie d'Alzheimer : focus sur la nutrition maternelle. *Journées scientifiques francophones du « club Alzheimer de Montpellier »*.

Gauvrit, T., Nampoothiri, S. (2022). RNA sequencing: sample preparation and analysis guidelines. *Techmeet LilNCog*.

Communications affichées :

Gauvrit, T., Benderradji, H., Carvalho, K., Delahaye, F., Faivre, E., Launay, A., Thiroux, B., Deleau, A., Eddarkaoui, S., Bogdanova, A., Besegher, M., Aboulouard, S., Le Gras, S., Tailleux, A., Salzert, M., Buée, L., Blum, D., Vieau, D., (2023). Effects of a maternal high-fat diet during lactation in male and female offspring in a mouse model of tauopathy. *Society For Neuroscience*.

Gauvrit, T., Benderradji, B., Delahaye, F., Launay, A., Faivre, E., Thiroux, B., Carvalho, K., Eddarkaoui, S., Deleau, A., Bogdanova, A., Tailleux, A., Salzert, M., Le Gras, S., Buée, L., Blum, D., Vieau, V. (2023). Effects of a maternal high-fat diet during lactation on male and female offspring in a mouse model of tauopathy. *EuroTau*.

Gauvrit, T., Benderradji, H., Carvalho, K., Deleau, A., Delahaye, F., Thiroux, B., Faivre, E., Eddarkaoui, S., Bogdanova, A., Tailleux, A., Salzert, M., Le Gras, S., Buée, L., Blum, D., Vieau, D. (2022).

Consequences of a maternal high-fat diet during lactation on male and female offspring in a mouse model of tauopathy. *ADPD*.

Gauvrit, T., Benderradji, H., Carvalho, K., Deleau, A., Delahaye, F., Eddarkaoui, S., Thiroux, B., Bogdanova, A., Faivre, E., Le Gras, S., Salzet, M., Tailleux, A., Buée, L., Blum, D., Vieau, D. (2021). Conséquence d'un régime hyperlipidique pendant la lactation chez les mâles et femelles des descendants à l'âge adulte dans un modèle murin de tauopathie. *Journées scientifiques francophones du « club Alzheimer de Montpellier »*.

Gauvrit, T., Benderradji, H., Carvalho, K., Deleau, A., Delahaye, F., Eddarkaoui, S., Thiroux, B., Bogdanova, A., Faivre, E., Le Gras, S., Salzet, M., Tailleux, A., Buée, L., Blum, D., Vieau, D. (2021). Consequences of a maternal high fat diet during lactation on male and female adult offspring in a mouse model of tauopathy. *NeuroFrance*.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	I
RÉSUMÉ	V
ABSTRACT	VII
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	X
SOMMAIRE.....	XIII
LISTE DES FIGURES	XVII
LISTE DES TABLEAUX.....	XIX
LISTE DES ANNEXES.....	XIX
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XX
INTRODUCTION	1
Chapitre 1 : Effets de la malnutrition maternelle sur le cerveau	2
1. Historique.....	2
1.1. De l'origine foetale des maladies adultes... ..	2
1.2. ... à l'origine développementale de la santé et des maladies	6
2. La lactation : une période critique du développement cérébral ?.....	9
2.1. Définition	9
2.2. Développement du système nerveux central	9
2.3. Comment la lactation influence-t-elle les descendants ?	12
3. Effets de la malnutrition maternelle chez la descendance	14
3.1. Définition, prévalence et causes	14
3.2. Les modèles animaux	15
3.3. Conséquences sur l'hippocampe.....	20
3.4. Conséquences sur les fonctions cognitives	25
Chapitre 2 : Effets de la malnutrition maternelle dans la maladie d'Alzheimer	27
1. La maladie d'Alzheimer	27
1.1. Définition	27
1.2. Etiologie.....	28
2. La pathologie amyloïde est-elle sensible à une perturbation de l'environnement maternel ?.....	32
2.1. Description du gène et de la protéine précurseur du peptide amyloïde	32
2.2. Clivages du précurseur du peptide amyloïde	33
2.3. Effets d'une modification périnatale de l'environnement sur les fonctions physiologiques du précurseur du peptide amyloïde et de ses fragments	34

2.4.	Effets d'une altération environnementale maternelle sur les fonctions pathologiques du peptide bêta amyloïde.....	36
3.	La pathologie Tau est-elle sensible à une perturbation de l'environnement maternel ?.....	39
3.1.	Description du gène et de la protéine Tau	39
3.2.	Les modifications post-traductionnelles de la protéine Tau	40
3.3.	Effets d'une perturbation périnatale de l'environnement maternel sur les fonctions physiologiques de la protéine Tau.....	42
3.4.	Processus d'agrégation de la protéine Tau	46
3.5.	Effets d'une perturbation périnatale de l'environnement maternel sur les fonctions pathologiques de la protéine Tau	48
4.	Les cellules gliales sont-elles sensibles à une perturbation périnatale de l'environnement maternel ?..	52
4.1.	Les astrocytes sont-ils sensibles à une perturbation périnatale de l'environnement maternel ? ..	53
4.2.	Les microglies sont-elles sensibles à une perturbation périnatale de l'environnement maternel ?	57

OBJECTIF 63

MATERIEL ET METHODES..... 67

1.	Protocole expérimental	68
2.	Analyse comportementale.....	70
2.1.	Champs libre ou <i>open field</i>	70
2.2.	Labyrinthe en croix surélevé	71
2.3.	Le labyrinthe en Y	71
2.4.	Le labyrinthe de Barnes.....	72
3.	Sacrifice et prélèvement des tissus cérébraux.....	73
4.	Mesure de la glycémie	73
5.	Test de tolérance au glucose	73
6.	Mesure des paramètres biochimiques plasmatiques	74
7.	Analyse de la neurogenèse hippocampique adulte	74
7.1.	Injection du 5-éthynyl-2'-désoxyuridine (EDU).....	74
7.2.	Révélation de l'EDU.....	74
8.	Analyse de biologie moléculaire	75
8.1.	Extraction des ARN	75
8.2.	Réaction en chaîne par polymérase quantitative (qPCR).....	76
8.3.	Analyse du transcriptome hippocampique par séquençage des ARN (RNA-seq)	78
9.	Analyse biochimique.....	80
9.1.	Extraction protéique	80
9.2.	Immuno-empreinte.....	81
9.3.	Electrophorèse bidimensionnelle.....	81
9.4.	Dosage par immunoadsorption par enzyme liée (ELISA)	83
9.5.	Extraction des synaptosomes.....	84
9.6.	Immunohistochimie	84
9.7.	Immunofluorescence	85
9.8.	Analyse du protéome hippocampique par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS)	86
9.9.	Analyse des régulons.....	89
10.	Analyse statistique.....	90

RESULTATS 93

Partie 1 : Conséquences chez les descendants murins de type sauvage d'un régime maternel riche en graisse durant la lactation..... 94

1. Le régime maternel riche en graisse augmente le gain de masse corporelle durant la lactation des descendants sauvages 94
2. Le régime maternel riche en graisse conduit à une intolérance au glucose chez les descendants sauvages de façon sexe spécifique 95
3. Le régime maternel riche en graisse altère la mémoire spatiale de référence à long terme des descendants sauvages 95
4. Le régime maternel riche en graisse augmente le nombre de cellules souches neurales en prolifération dans la zone sous-granulaire du gyrus denté des descendants sauvages mâles..... 98
5. Le régime maternel riche en graisse altère le transcriptome hippocampique des descendants sauvages de façon sexe spécifique..... 98
6. Le régime maternel riche en graisse durant la lactation diminue le nombre de compartiments post-synaptiques dans l'hippocampe des descendants sauvages femelles..... 102
7. Identification des régulateurs en amont impliqués dans les modifications de l'expression des gènes induites par le régime maternel riche en graisse 104

Conclusion..... 107

Partie 2 : Conséquences d'un régime maternel riche en graisse durant la lactation chez les descendants dans un modèle murin de tauopathie : les souris THY-Tau22 108

1. Le régime maternel riche en graisse augmente le gain de masse corporelle des descendants THY-Tau22 108
2. Le régime maternel riche en graisse induit une intolérance au glucose chez les descendants THY-Tau22 mâles..... 109
3. Le régime maternel riche en graisse altère la mémoire spatiale des descendants THY-Tau22 110
4. Le régime maternel riche en graisse augmente la phosphorylation de la protéine Tau hippocampique chez les descendants THY-Tau22 mâles âgés de 4 mois et femelles âgés de 7 mois 112
5. Le régime maternel riche en graisse ne modifie pas l'expression des marqueurs neuroinflammatoires au niveau de l'hippocampe des descendants THY-Tau22 120
6. Le régime maternel riche en graisse diminue le niveau de marqueurs synaptiques au niveau de l'hippocampe des descendants THY-Tau22 mâles..... 122
7. Le régime maternel riche en graisse augmente l'expression de gènes d'activation précoce au niveau de l'hippocampe des descendants THY-Tau22 mâles au cours du temps 124
8. Le régime maternel riche en graisse augmente le nombre de neurones nouvellement formés au niveau de la zone sous-granulaire du gyrus denté des descendants THY-Tau22 femelles 126
9. Le régime maternel riche en graisse modifie le transcriptome hippocampique des descendants THY-Tau22 de façon sexe spécifique 128
10. Le régime maternel riche en graisse modifie le protéome hippocampique des descendants THY-Tau22 de façon sexe spécifique 131

Conclusion..... 134

DISCUSSION.....135

1. Effet du régime maternel HF sur les paramètres physiologiques et métaboliques 137
2. Effet du régime maternel HF sur les paramètres cognitifs 139
3. Effet du régime maternel HF sur la pathologie Tau hippocampique 141
4. Effet du régime maternel HF sur la neuroinflammation hippocampique..... 143
5. Effet du régime maternel HF sur la neurogenèse hippocampique adulte 144
6. Effet du régime maternel HF sur la plasticité synaptique 146

7.	Effet du régime maternel HF sur le transcriptome et le protéome hippocampiques.....	148
8.	Conclusion et perspectives générales.....	151
BIBLIOGRAPHIE		153
ANNEXES		215

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : OBJET DE LA LETTRE ECRITE PAR TIMOTHY SHELDRAKE A DES MEMBRES DE LA SOCIETE ROYALE DE LONDRES	2
FIGURE 2 : RELATION ENTRE LE POIDS DE NAISSANCE ET LE RISQUE DE DEVELOPPER DES MALADIES A L'AGE ADULTE CHEZ LA DESCENDANCE.....	5
FIGURE 3 : ORIGINE DEVELOPPEMENTALE DE LA SANTE ET DES MALADIES..	8
FIGURE 4 : COMPARAISON DES ETAPES DU DEVELOPPEMENT DU CERVEAU ENTRE L'HOMME ET LES RONGEURS..	10
FIGURE 5 : CARTE DES PAYS OU LES FORMES DE RETARD DE CROISSANCE CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 5 ANS, D'ANEMIE CHEZ LES FEMMES EN AGE DE PROCREER ET DE SURCHARGE PONDERALE CHEZ LES FEMMES ADULTES SE CHEVAUCHENT.....	14
FIGURE 6 : STRUCTURE DE L'HIPPOCAMPE.....	21
FIGURE 7 : VOIE TRISYNAPTICQUE DE L'HIPPOCAMPE.	22
FIGURE 8 : LA NEUROGENESE HIPPOCAMPIQUE ADULTE (NHA).....	24
FIGURE 9 : EVOLUTION ET ESTIMATION DU NOMBRE D'INDIVIDUS ATTEINTS D'UNE DEMENCE DANS LE MONDE ENTRE 1995 ET 2055, TOUS AGES CONFONDUS..	28
FIGURE 10 : REPRESENTATION SIMPLIFIEE DES LESIONS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	29
FIGURE 11 : PRINCIPAUX VARIANTS GENETIQUES CONTRIBUANT AU RISQUE DE DEVELOPPER LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	30
FIGURE 12 : STRUCTURE DU GENE, DE L'ARNM ET DE LA PROTEINE PRECURSEUR DU PEPTIDE AMYLOÏDE (APP).	32
FIGURE 13 : METABOLISME DU PRECURSEUR DU PEPTIDE AMYLOÏDE (APP).	33
FIGURE 14 : STRUCTURE DU GENE, DE L'ARNM ET DE LA PROTEINE TAU.	39
FIGURE 15 : LES MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES DE LA PROTEINE TAU. LA FIGURE REPRESENT LA CHAÎNE POLYPEPTIDIQUE DE L'ISOFORME LA PLUS LONGUE DE LA PROTEINE TAU (2N4R).....	41
FIGURE 16 : CLASSIFICATION DES TAUOPATHIES.....	47
FIGURE 17 : ROLE TOXIQUE DE LA PROTEINE TAU ET DU PEPTIDE AMYLOÏDE BETA AU NIVEAU DES EPINES DENDRITIQUES.	49
FIGURE 18 : LA SYNAPSE TRIPARTITE ET LE CYCLE DU GLUTAMATE.....	54
FIGURE 19 : PROTOCOLE EXPERIMENTAL.	70
FIGURE 20 : TESTS COMPORTEMENTAUX.....	71
FIGURE 21 : ETUDE DE LA NEUROGENESE PAR INJECTION DE 5-ETHYNYL-2'-DEOXYURIDINE (EDU).	75
FIGURE 22 : MASSE CORPORELLE ET PRISE ALIMENTAIRE DES MERES DURANT LA GESTATION.	94
FIGURE 23 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION LORS D'UN TEST DE TOLERANCE AU GLUCOSE PAR INJECTION INTRAPERITONEALE DE GLUCOSE (IPGTT) CHEZ LES DESCENDANTS MALES ET FEMELLES AGES DE 3 MOIS.....	96
FIGURE 24 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LES PARAMETRES COGNITIFS DES DESCENDANTS MALES (A-C, G/I) ET FEMELLES (D-F, H/J) AGES DE 6-7 MOIS.	98
FIGURE 25 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LA NEUROGENESE HIPPOCAMPIQUE ADULTE CHEZ LES DESCENDANTS MALES ET FEMELLES AGES DE 7 MOIS	99
FIGURE 26 : COMPARAISON DES RESULTATS DE L'ANALYSE DE L'ENRICHISSEMENT DES ENSEMBLES DE GENES (GSEA) A PARTIR DES DONNEES RNA-SEQ DU TRANSCRIPTOME HIPPOCAMPIQUE DES DESCENDANTS MALES ET FEMELLES AGES DE 7 MOIS.	100
FIGURE 27 : ANALYSE EN RESEAU DES RESULTATS DE L'ANALYSE DE L'ENRICHISSEMENT DES ENSEMBLES DE GENES (GSEA) A PARTIR DES DONNEES RNA-SEQ DU TRANSCRIPTOME HIPPOCAMPIQUE DES DESCENDANTS MALES ET FEMELLES AGES DE 7 MOIS.....	102

FIGURE 28 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LA DENSITE DE COMPARTIMENTS POST-SYNAPTiques DANS L'HIPPOCAMPE CHEZ LES DESCENDANTS MALES ET FEMELLES AGES DE 7 MOIS	103
FIGURE 29 : ANALYSE EN RESEAU DES RESULTATS DE L'ANALYSE DE L'ENRICHISSEMENT DES ENSEMBLES DE GENES (GSEA) A PARTIR DES DONNEES RNA-SEQ DU PROTEOME HIPPOCAMPIQUE DES DESCENDANTS MALES ET FEMELLES AGES DE 7 MOIS	104
FIGURE 30 : IDENTIFICATION DES REGULONS DEREGLUES PAR LE REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE A PARTIR DES DONNEES DU TRANSCRIPTOME ET DU PROTEOME HIPPOCAMPIQUE DES DESCENDANTS MALES ET FEMELLES AGES DE 7 MOIS.	105
FIGURE 31 : ANALYSE DE L'ENRICHISSEMENT DANS LES VOIES BIOLOGIQUES DES GENES DES REGULONS DEREGLUES PAR LE REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE CHEZ LES DESCENDANTS MALES (A) ET FEMELLES (B) AGES DE 7 MOIS.....	107
FIGURE 32 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION LORS D'UN TEST DE TOLERANCE AU GLUCOSE PAR INJECTION INTRAPERITONEALE DE GLUCOSE (IPGTT) CHEZ LES DESCENDANTS MALES ET FEMELLES THY-TAU22 AGES DE 3 MOIS.	109
FIGURE 33 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR L'ACTIVITE SPONTANEE ET LE COMPORTEMENT DE TYPE ANXIEUX DES DESCENDANTS MALES (A-C) ET FEMELLES (D-F) AGES DE 6-7 MOIS.	110
FIGURE 34 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LA MEMOIRE SPATIALE A COURT TERME DES DESCENDANTS MALES (A/B) ET FEMELLES (C/D) AGES DE 6-7 MOIS	111
FIGURE 35 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LA MEMOIRE SPATIALE DE REFERENCE A LONG TERME DES DESCENDANTS MALES (A/B, E) ET FEMELLES (C/D, F) AGES DE 6-7 MOIS	113
FIGURE 36 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR L'EXPRESSION DU TRANSGENE CHEZ LES DESCENDANTS MALES (A-D) ET FEMELLES (E-H) AGES DE 4 ET 7 MOIS.	114
FIGURE 37 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LA PHOSPHORYLATION DE LA PROTEINE TAU HIPPOCAMPIQUE CHEZ LES DESCENDANTS MALES THY-TAU22 AGES 4 MOIS.....	116
FIGURE 38 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LA PHOSPHORYLATION DE LA PROTEINE TAU HIPPOCAMPIQUE CHEZ LES DESCENDANTS MALES THY-TAU22 AGES 7 MOIS.....	117
FIGURE 39 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LA PHOSPHORYLATION DE LA PROTEINE TAU HIPPOCAMPIQUE CHEZ LES DESCENDANTS FEMELLES THY-TAU22 AGES 4 MOIS.....	118
FIGURE 40 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LA PHOSPHORYLATION DE LA PROTEINE TAU HIPPOCAMPIQUE CHEZ LES DESCENDANTS FEMELLES THY-TAU22 AGES 7 MOIS.....	119
FIGURE 41 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LA PHOSPHORYLATION PS422 DE LA PROTEINE TAU HIPPOCAMPIQUE CHEZ LES DESCENDANTS MALES ET FEMELLES THY-TAU22 AGES 7 MOIS.	120
FIGURE 42 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR L'EXPRESSION DES MARQUEURS NEUROINFLAMMATOIRES HIPPOCAMPIQUES DES DESCENDANTS MALES (A/B) ET FEMELLES (C/D) AGES DE 4 ET 7 MOIS.	122
FIGURE 43 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LES ASTROCYTES ET LA MICROGLIE AU NIVEAU DE L'HIPPOCAMPE DES DESCENDANTS MALES ET FEMELLES AGES DE 7 MOIS	123
FIGURE 44 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LE NIVEAU DE PROTEINES SYNAPTiques A PARTIR DE SYNAPTOSOMES HIPPOCAMPIQUES DE DESCENDANTS MALES (A) ET FEMELLES (B) AGES DE 7 MOIS.....	124

FIGURE 45 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LA DENSITE DE COMPARTIMENTS POST-SYNAPTiques DANS L'HIPPOCAMPE CHEZ LES DESCENDANTS MALES ET FEMELLES THY-TAU22 AGES DE 7 MOIS.	125
FIGURE 46 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR L'EXPRESSION DES GENES D'ACTIVATION PRECOCE AU NIVEAU DE L'HIPPOCAMPE DES DESCENDANTS MALES (A-C) ET FEMELLES (D-F) THY-TAU22 AGES DE 4 ET 7 MOIS	126
FIGURE 47 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LA NEUROGENESE HIPPOCAMPIQUE ADULTE (NHA) DES DESCENDANTS MALES ET FEMELLES THY-TAU22 AGES 7 MOIS	128
FIGURE 48 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LE TRANSCRIPTOME HIPPOCAMPIQUE DES DESCENDANTS MALES ET FEMELLES THY-TAU22 AGES DE 4 ET 7 MOIS..	129
FIGURE 49 : ANALYSE EN GROUPES DES DONNEES DE SEQUENÇAGE DES ARN HIPPOCAMPIQUES DES DESCENDANTS MALES (EN HAUT) ET FEMELLES (EN BAS) THY-TAU22 AGES DE 4 ET 7 MOIS.....	130
FIGURE 50 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LE PROTEOME HIPPOCAMPIQUE DES DESCENDANTS MALES ET FEMELLES THY-TAU22 AGES DE 4 ET 7 MOIS	132
FIGURE 51 : ANALYSE EN GROUPES DES DONNEES DE SPECTROMETRIE DE MASSE AU NIVEAU DE L'HIPPOCAMPE DES DESCENDANTS MALES (EN HAUT) ET FEMELLES (EN BAS) THY-TAU22 AGES DE 4 ET 7 MOIS.....	134
FIGURE 52 : IMPORTANCE DE L'ENVIRONNEMENT PERINATAL.....	152

LISTE DES TABLEAUX

TABEAU 1 : COMPOSITION EN MACRONUTRIMENTS ET MICRONUTRIMENTS DES REGIMES ALIMENTAIRES ...	69
TABEAU 2 : AMORCES UTILISEES POUR LES QPCR EFFECTUEES EN SYBR GREEN.	77
TABEAU 3 : AMORCES UTILISEES POUR LES QPCR EFFECTUEES EN TAQMAN.	77
TABEAU 4 : ANTICORPS UTILISES POUR LES ELECTROPHORESES MONO- ET BIDIMENSIONNELLES.....	82
TABEAU 5 : ANTICORPS UTILISES POUR LES IMMUNOHISTOCHIMIES.	85
TABEAU 6 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LES PARAMETRES PHYSIOLOGIQUES ET METABOLIQUES DES DESCENDANTS MALES ET FEMELLES.....	95
TABEAU 7 : EFFET DU REGIME MATERNEL RICHE EN GRAISSE DURANT LA LACTATION SUR LES PARAMETRES PHYSIOLOGIQUES ET METABOLIQUES DES DESCENDANTS MALES ET FEMELLES THY-TAU22.	108

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : EARLY-LIFE ENVIRONMENT INFLUENCE ON LATE-ONSET ALZHEIMER'S DISEASE.....	213
ANNEXE 2 : MULTI-OMICS DATA INTEGRATION REVEALS SEX-DEPENDENT HIPPOCAMPAL PROGRAMMING BY MATERNAL HIGH-FAT DIET DURING LACTATION IN ADULT MOUSE OFFSPRING.....	227

LISTE DES ABRÉVIATIONS

1W-ANOVA : Analyse de la variance à une voie
2W-ANOVA : Analyse de la variance à deux voies
5-HT : 5-hydroxytryptamine
A : Adénine
ACE : Enzyme de conversion de l'angiotensine
ADN : Acide désoxyribonucléique
ADNc : Acide désoxyribonucléique complémentaire
AGC : Contrôle automatique du gain
AGL : Acide gras libre
AgRP : Protéine apparentée à agouti
AICD : Domaine intracellulaire du précurseur du peptide amyloïde
AMPA : α -amino-3-hydroxyl-5méthyl-4isoxazole-propionate
APH1 : Anterior pharynx-defective 1
APOE- ϵ 4 : Variant ϵ 4 de l'apolipoprotéine E
APP : Précurseur du peptide amyloïde
APPL1 : *APP-like 1*
APPL2 : *APP-like 2*
ARN : Acide ribonucléique
ARNm : Acide ribonucléique messenger
ARNr : Acide ribonucléique ribosomal
ATP : Adénosine triphosphate
A β : Peptide amyloïde bêta
A β 40 : Forme courte de 40 acides aminés du peptide amyloïde bêta
A β 42 : Forme longue de 42 acides aminés du peptide amyloïde bêta
BACE1 : Enzyme 1 de clivage du précurseur du peptide amyloïde sur le site bêta
BCA : Acide bicinchoninique
BDNF : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau
BHE : Barrière hémato-encéphalique
BPA : Bisphénol A
C : Régime contrôle
C1qa : Chaîne a du complément C1q
C1qb : Chaîne b du complément C1q
C1qc : Chaîne c du complément C1q
C3R : Récepteur à la protéine C3
CA : Corne d'Ammon
Ccl3 : Chimiokine 3 contenant le motif C-C
Ccl4 : Chimiokine 4 contenant le motif C-C
CD33 : Cluster de différenciation 33
CD68 : Cluster de différenciation 68
CDK5 : Kinase dépendante de la cycline 5
ChIP-seq : Séquençage d'immunoprécipitation de la chromatine
Clec7a : *C-type lectin domain containing 7a*
CR1 : Récepteur au complément 1
CT : Cholestérol total
Ct : Cycle seuil

CTF α /C83 : Fragment C-terminal de 83 acides aminés du précurseur du peptide amyloïde
CTF β /C99 : Fragment C-terminal de 99 acides aminés du précurseur du peptide amyloïde
CX3CR1 : Récepteur 3 aux chimiokines contenant le motif CX3C
Cxcl5 : Chimiokine 5 contenant le motif C-X-C
DAB : Tétrachlorhydrate de 3,3'-diaminobenzidine
DAMP : Motifs moléculaires associés aux dommages
DAPI : 4',6-diamidino-2-phénylidole
DDA : Mode acquisition dépendant des données
DNF : Dégénérescence neurofibrillaire
DOHaD : Origine développementale de la santé et des maladies
DT2 : Diabète de type 2
dTTP : Désoxythymidine triphosphate
dTTP : Dithiothréitol
dUTP : Désoxyuridine triphosphate
E9 : Jour d'embryogenèse 9
ECE : Enzyme de conversion de l'endothéline
EDU : 5-éthynyl-2'-désoxyuridine
EDU+ : Cellule 5-éthynyl-2'-désoxyuridine positive
EOPS : Exempte d'organisme pathogène spécifique
EPM : Labyrinthe en croix surélevé
ERK : Kinase régulée par un signal extracellulaire
ES : Score d'enrichissement
FDR : Taux de fausse découverte
Fgsea : Analyse rapide d'enrichissement des ensembles de gènes
FOAD : Origine fœtale des maladies de l'adulte
FT : Facteur de transcription
FTDP17 : Démence frontotemporale liée au chromosome 17
FWHM : *Full width at half maximum*
GABA : Acide γ -aminobutyrique
GD : Gyrus denté
GEO : *Gene expression omnibus*
GFAP : Protéine d'acide fibrillaire glial
GLAST : Transporteur à l'aspartate et au glutamate
GLT1 : Transporteur au glutamate 1
GLUA2 : Sous-unité A2 du récepteur au α -amino-3-hydroxyl-5méthyl-4isoxazole-propionate
GO : Ontologie des gènes
GSEA : Analyse d'enrichissement des ensembles de gènes
GSK3 β : Glycogène synthase kinase 3 bêta
GWAS : Etude d'association génétique à grande échelle
H : Régime riche en graisse
HCD : Dissociation par collision à haute énergie
HF : Riche en graisse
HFHS : Riche en graisse et en sucre
HRP : Péroxydase de raifort
IAA : Iodoacétamine
IDE : Enzyme de dégradation de l'insuline
IFN γ : Interféron gamma

IFRM : Imagerie fonctionnelle par résonnance magnétique
IGF1 : Facteur de croissance analogue à l'insuline 1
IL12 : Interleukine 12
IL18 : Interleukine 18
IL1 α : Interleukine 1 alpha
IL6 : Interleukine 6
IMC : Indice de masse corporelle
IPGTT : Test de tolérance au glucose par injection intrapéritonéale de glucose
Itgax : Sous-unité alpha x de l'intégrine
KEGG : Génomes et gènes de l'encyclopédie de Kyoto
KO : *Knock out*
LEA : *Leading edge analysis*
LFQ : Quantification sans étiquette
LPS : Lipopolysaccharides
LTD : Dépression à long terme
LTP : Potentialisation à long terme
m/z : Masse/valence
MA : Maladie d'Alzheimer
MAP : Protéine de liaison aux microtubules
MAP1A : Protéine associée aux microtubules de type 1A
MAP2 : Protéine 2 associée aux microtubules
MAPK : Kinase activée par les mitogènes
MAPT : Protéine Tau associée aux microtubules
MC4R : Récepteur à la mélanocortine de type 4
MEC : Matrice extracellulaire
miARN : Micro-acide ribonucléique
MPT : Modification post-traductionnelle
MS/MS : Spectrométrie de masse en tandem
N : Insert N-terminal
NCBI : Centre national pour l'information en biotechnologie
NCD-RisC : *NCD Risk Factor Collaboration*
NES : Score d'enrichissement normalisé
NF κ B : Voie du facteur nucléaire κ B
NHA : Neurogenèse hippocampique adulte
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
NPY : Neuropeptide Y
NR2B : Sous-unité 2B du récepteur au N-méthyl-D-aspartate
NSC : Cellule souche neurale
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
P7 : Jour post-natal 7
PAMP : Motifs moléculaires associés aux pathogènes
Pb : Paire de bases
PBS : Tampon phosphate salin
PCR : Réaction en chaîne par polymérase
PEN-2 : *Presenilin enhancer 2*
PFA : Paraformaldéhyde
PHF : Filaments hélicoïdaux appariés

PKA : Protéine kinase A
PKC : Protéine kinase C
PLBS : Plateformes lilloises en Biologie & Santé
POMC : Proopiomélanocortine
PP1 : Phosphatase de type 1
PP2A : Phosphatase de type 2A
PP2B : Phosphatase de type 2B
PP2C : Phosphatase de type 2C
PP5 : Phosphatase de type 5
PREP : Protéase pré-séquence
PRISM : Protéomique, Réponse Inflammatoire et Spectrométrie de Masse
PRR : Récepteur de reconnaissance de motifs
PSD95 : Densité post-synaptique 95
PSEN1 : Préséniline 1
PSEN2 : Préséniline 2
PSP : Paralyse supranucléaire progressive
PTEN : *Phosphatase and tensin homologue on chromosome 10*
PVC : Polychlorure de vinyle
QI : Quotient intellectuel
qPCR : Réaction en chaîne par polymérase quantitative
R : Domaine de liaison aux microtubules
RCIU : Retard de croissance intra-utérin
RIN : Nombre qualifiant l'intégrité de l'ARN
RNA-seq : Séquençage des ARN
ROS : Espèces réactives de l'oxygène
S : Sérine
SAB : Sérum albumine bovine
sAPP α : Fragment N-terminal soluble du précurseur du peptide amyloïde produit par le clivage de l'alpha sécrétase
sAPP β : Fragment N-terminal soluble du précurseur du peptide amyloïde produit par le clivage de la bêta sécrétase
SCPS : *Spectral clustering of protein sequences*
SEM : Erreur standard à la moyenne
SGZ : Couche sous-granulaire
SNAP25 : Protéine 25 associée aux synaptosomes
SNC : Système nerveux central
SVZ : Zone sous-ventriculaire
T : Souris THY-Tau22
T : Thréonine
TC : Souris sauvage THY-Tau22 provenant d'une mère ayant reçu un régime contrôle durant la lactation
TFA : Acide trifluoroacétique
TG : Triglycéride
TGF β : Facteur de croissance tumorale bêta
TH : Souris sauvage THY-Tau22 provenant d'une mère ayant reçu un régime riche en graisse durant la lactation
TLR4 : Récepteurs de type Toll 4

TNF α : Facteur de nécrose tumorale alpha

TREM2 : Récepteur de déclenchement 2 exprimé sur les cellules myéloïdes

TRRUST : *Transcriptional Regulatory Relationships Unraveled by Sentence-based Text*

TSS : Site d'initiation de la transcription

UPLC : Chromatographie en phase liquide ultra performante

W : Souris de type sauvage C57Bl6/J

WC : Souris de type sauvage C57Bl6/J provenant d'une mère ayant reçu un régime contrôle durant la lactation

WH : Souris de type sauvage C57Bl6/J provenant d'une mère ayant reçu un régime riche en graisse durant la lactation

Y : Tyrosine

α -sécrétase : Alpha-sécrétase

β -sécrétase : Bêta-sécrétase

γ -sécrétase : Gamma-sécrétase

INTRODUCTION

Chapitre 1 : Effets de la malnutrition maternelle sur le cerveau

1. Historique

1.1. De l'origine fœtale des maladies adultes...

En 1735, une lettre de Timothy Sheldrake est adressée à la Société Royale de Londres. Celle-ci porte l'objet « enfant monstrueux né d'une femme sous peine de condamnation à la transportation » (en anglais « a monstrous child born of a woman under sentence of transportation ») (**Figure 1**). En effet, cette femme du nom d'Elizabeth Spencer, condamnée pour vol à l'étalage, a donné naissance à un enfant mal développé, suscitant de nombreuses interrogations sur les raisons qui peuvent amener à la formation de cette « créature étrange ». Selon Mme Spencer ces défauts de développement pouvaient s'expliquer uniquement par les étranges appréhensions auxquelles sa condamnation l'avait soumise (Sheldrake, 1739).

*A Letter from Mr. Timothy Sheldrake to
Sir Hans Sloane, Bart. Pr. R. S. &c. con-
cerning a Monstrous Child born of a Woman
under Sentence of Transportation.*

S I R,

Norwich, Jan. 8. 1734-5.

Figure 1 : Objet de la lettre écrite par Timothy Sheldrake à des membres de la Société Royale de Londres. (Sheldrake, 1739)

Par la suite, d'autres témoignages ont permis de conclure que « tout ce que les mères voient, touchent ou imaginent » peut influencer de façon permanente le développement de l'organisme du descendant (Shildrick, 2000). Près d'un siècle plus tard, il était communément admis qu'un nouvel individu était créé à partir des apports maternel et paternel ainsi que des diverses expériences vécues par la mère avant et durant la grossesse. Toutefois, c'est à ce même moment qu'est apparu le concept d'hérédité, sans même savoir d'où elle pouvait provenir. Cette notion a remis en question l'apport de l'environnement sur le développement de l'organisme. En effet, à cette époque, avec l'essor de la génétique, la place de l'hérédité a pris de plus en plus de place et a donné de nouveaux arguments au courant fixiste. Celui-ci, en opposition au courant transformiste qui considère que l'individu réagit aux influences de son environnement, prône l'idée selon laquelle l'individu est constitué de caractères innés et immuables. Toutefois, durant les années 1930 et notamment les travaux de William Ogilvy Kermack et ses collaborateurs, l'idée selon laquelle les événements vécus avant et durant la gestation pourraient avoir des conséquences sur le développement du descendant a resurgi. En effet, ses travaux ont permis, en étudiant les années de naissance et l'espérance de vie associée, de mettre en évidence que l'espérance de vie était déterminée par les conditions dans lesquelles était conçu le nouvel individu (Kermack et al.,

1934 ; Smith & Kuh, 2001). Durant la même période, les premières données observationnelles et expérimentales chez les animaux sont venues renforcer ses travaux épidémiologiques chez l'Homme. En effet, des études chez le lapin ont montré l'impact de la taille de portée sur le développement des descendants (Hammond, 1934). D'autres études chez le poney ont indiqué que la taille de la mère pouvait prédire la taille du descendant à la naissance (Walton & Hammond, 1997). Dans ces études, les chercheurs ont émis l'hypothèse que la régulation du développement et de la croissance serait d'origine nutritionnelle et/ou hormonale. Néanmoins, à cette époque, ces nouveaux apports scientifiques restent encore mineurs, et le modèle génétique est encore dominant dans les communautés scientifiques et civiles.

Les premières études épidémiologiques rétrospectives ont pu être effectuées avec les famines apparues durant la Seconde Guerre Mondiale (1939-1945). En effet, la pénurie alimentaire a conduit à une période de sous-alimentation sévère dans la population civile, y compris pour les femmes enceintes. Une des famines avec les données les mieux établies, connue sous le nom « hiver de la faim », a eu lieu à Rotterdam et à La Haye, deux villes des Pays-Bas, entre septembre 1944 et mai 1945 sous l'occupation allemande. La durée de la famine ayant été clairement établie, il a été possible de comparer les enfants nés avant, pendant et après la période de sous-alimentation (Smith, 1947). De plus, à la différence d'autres études, la période de la famine est relativement courte et les carences nutritionnelles sont générales, permettant d'associer aisément les conséquences chez les descendants aux événements ayant lieu durant la gestation. L'information principale rapportée par cette étude est que la dénutrition maternelle conduit à un plus faible poids de naissance pour une grossesse de durée normale, suggérant que le retard de croissance intra-utérin (RCIU, se définissant par une croissance inférieure au 10^{ème} percentile, soit un fœtus appartenant aux 10% des fœtus les plus petits à un âge gestationnel égal) du fœtus est la conséquence de la dénutrition maternelle. Il est intéressant de constater que cette diminution de poids de naissance est particulièrement vraie lorsque la dénutrition a lieu durant le troisième trimestre de grossesse, mettant en évidence une fenêtre critique de susceptibilité (c'est-à-dire une période durant laquelle une cellule, un tissu, un organe ou un individu est au pic de son développement et est particulièrement sensible aux facteurs environnementaux). A partir de ces études, des chercheurs ont commencé non plus à s'intéresser aux conséquences à court terme, mais également à long terme et à l'idée d'une potentielle interaction entre l'environnement périnatal, le développement de l'organisme et de conséquences à l'âge adulte. En effet, en 1966, à l'université de Birmingham sous la direction du Pr Thomas McKeown, un jeune étudiant du nom de David Barker publie sa thèse intitulée « Prenatal influences and subnormal intelligence » (en français, influences prénatales et intelligence inférieure à la normale) (Barker, 1966). Dans cette étude épidémiologique, il a pu montrer que les enfants avec un RCIU ont une prévalence augmentée de naître avant 38 semaines de grossesse, ce qui est associée à un faible poids de

naissance. De plus, ces enfants présentent un quotient intellectuel (QI) inférieur à l'âge de 9-14 ans. David Barker stipule que ces modifications seraient causées par des modifications de l'environnement intra-utérin (Barker, 1966). Par ailleurs, d'autres études épidémiologiques chez l'Homme et expérimentales chez l'animal ont également appuyé cette hypothèse, notamment en étudiant les conséquences à long terme au niveau cardiométabolique. Parmi celles-ci, une étude de la cohorte historique de plus de 300000 hommes provenant de mères ayant été exposées durant la grossesse à la famine allemande de 1944-1945 a permis de mettre en évidence que la dénutrition maternelle durant la première moitié de la grossesse augmente le risque de développer une obésité chez la descendance à l'âge de 19 ans. Ces effets seraient associés à des modifications de la différenciation de l'hypothalamus chez la descendance, une structure qui régule la prise alimentaire (Ravelli et al., 1976). C'est, cependant, la suite des travaux de David Barker qui a permis d'asseoir l'importance de l'environnement utérin sur la santé des descendants aux yeux des scientifiques et de la population civile encore réticents à cette époque.

A la fin des années 1980, David Barker et d'autres épidémiologistes britanniques ont observé une forte corrélation géographique dans des régions d'Angleterre et du Pays de Galles entre le taux de mortalité néonatale et infantile entre 1921-1925 et le taux de mortalité d'origine cardiovasculaire entre 1968-1978, suggérant que les enfants qui ont survécu ont un risque élevé de développer des maladies cardiovasculaires 50 ans plus tard (Barker & Osmond, 1986 ; Chamberlain, 1986). Dans un papier publié dans *The Lancet* en 1989, David Barker et ses collaborateurs étudient à l'échelle individuelle les causes qui pourraient expliquer ces résultats. Ils indiquent que les enfants nés avec un faible poids de naissance ont un risque de mortalité lié à des maladies coronaires ischémiques accru (Barker et al., 1989), mais aussi d'hypertension, de diabète non insulino-dépendant et d'altération du métabolisme lipidique (Hales et al., 1991 ; Martyn et al., 1996). Il est à noter que cette étude s'intéresse uniquement aux descendants garçons. Depuis, bien que plusieurs scientifiques aient remis en cause ces résultats, de nombreuses études ont confirmé ces travaux dans des populations d'origine différente en reliant un faible poids de naissance et un risque accru de maladies cardiovasculaires (maladies coronaires, obésité et diabète de type 2) à court et long terme, y compris lorsque les conditions sociétales sont plus favorables (Leger et al., 1997). En lien avec l'étude sur la famine hollandaise (Ravelli et al., 1976), il a été suggéré que l'alimentation maternelle pouvait être à l'origine des troubles cardiaques présents à l'âge adulte chez la descendance. En effet, dans une revue, Nicholas Hales et David Barker proposent qu'en cas de dénutrition maternelle le fœtus développe un phénotype d'épargne (en anglais, « thrifty phenotype ») permettant aux organes vitaux de se développer et fonctionner correctement, et ainsi permettre sa survie (Hales & Barker, 1992), mettant en avant la notion de plasticité développementale. En effet, l'individu serait capable de modifier sa trajectoire développementale initiale afin de s'adapter à l'environnement dans lequel

il se trouve. Néanmoins, ce phénotype d'épargne se révélerait délétère à moyen et long terme et pourrait augmenter le risque de développer des maladies cardio-métaboliques. En effet, le fœtus s'étant adapté à un environnement de carence alimentaire en augmentant sa capacité à stocker les graisses, si celui-ci se retrouve durant la période post-natale dans un environnement plus riche nutritionnellement auquel il n'est pas adapté, son risque de développer des maladies cardio-métaboliques pourrait augmenter (Hales & Barker, 2001). Par exemple, dans le cas du diabète de type 2, une sous-alimentation durant la grossesse limiterait le développement et les fonctions des cellules bêta pancréatiques des îlots de Langerhans afin de s'adapter à la quantité d'aliments disponibles, mais à l'âge adulte, dans un environnement plus riche, cela prédisposerait l'individu à développer la maladie (Hales & Barker, 1992). De plus, à moyen terme, dans une étude sur une cohorte finlandaise présentant les mêmes conclusions que l'étude de la cohorte britannique (Barker & Osmond, 1986 ; Barker et al., 1989 ; Chamberlain, 1986), il a été montré que le faible poids de naissance conduit à un développement plus rapide durant les premiers mois postnataux afin d'atteindre un poids normal, voire un poids supérieur à la moyenne (notion appelée « rattrapage de croissance », ou « catch-up growth » en anglais). Ce développement rapide serait délétère au bon fonctionnement de l'organisme et pourrait expliquer les phénotypes observés à long terme (Eriksson et al., 1999).

Parallèlement, d'autres études ont montré qu'un poids de naissance élevé (macrosomie fœtale, se définissant par une croissance supérieure au 10^{ème} percentile le plus élevée, soit un fœtus appartenant aux 10% des fœtus les plus gros à un âge gestationnel égal) augmente également le risque de développer des maladies à l'âge adulte. A titre d'exemple, chez les indiens Pimas, les enfants nés de mères ayant un diabète gestationnel ont une masse pondérale à la naissance plus élevée et présentent un risque accru d'être atteints d'obésité et/ou de diabète à l'adolescence (Pettitt et al., 1983, 1993). Ces données épidémiologiques ont été confirmées plus tard à l'aide de modèles expérimentaux. En effet, il a été montré qu'une hyperglycémie gestationnelle modérée augmente la masse corporelle des nouveau-nés de 40% (Cisse et al., 2013), mais aussi à des troubles métaboliques (Bianco & Josefson, 2019). Ainsi, l'ensemble de ces

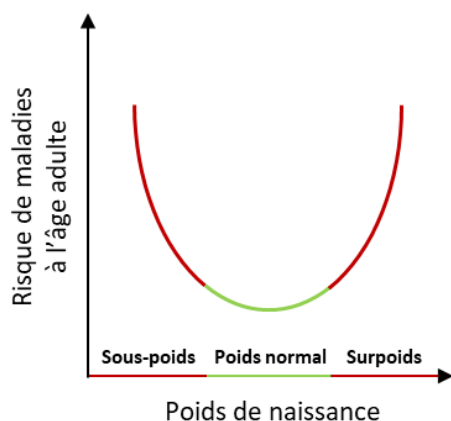


Figure 2 : Relation entre le poids de naissance et le risque de développer des maladies à l'âge adulte chez la descendance.

travaux met en évidence une relation en « U » entre le poids de naissance et le risque de développer des maladies à l'âge adulte (**Figure 2**).

Simultanément à ces études épidémiologiques, les chercheurs ont entrepris d'étudier les mécanismes sous-jacents en développant des modèles expérimentaux chez l'animal. La plupart des études ont étudié le rôle des hormones, des facteurs de transcription, des facteurs de croissance et des nutriments comme potentiels facteurs moléculaires pouvant expliquer les phénotypes observés. L'ensemble de ces facteurs agirait directement ou par l'intermédiaire de modifications épigénétiques [méthylation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et de l'acide ribonucléique (ARN), acétylation des histones, ARN non codants...] comme moyen de programmation à long terme (Breton et al., 2021 ; Cirulli et al., 2020 ; Kundakovic & Jaric, 2017 ; Lacal & Ventura, 2018). Par exemple, des études suggèrent que le RCIU, consécutif à la famine et aux stress environnementaux, pourrait être causé par la sécrétion excessive de glucocorticoïdes par la mère, qui en traversant la barrière placentaire seraient transmis aux fœtus (Reinisch et al., 1978). Cette augmentation pourrait s'avérer délétère pour le fœtus au vu de l'importance de ces hormones dans le développement de l'organisme (Nyirenda & Seckl, 1998). Ces études expérimentales seront détaillées dans la section 2.

L'ensemble de ces travaux a contribué au développement d'un nouveau concept intitulé « l'origine fœtale des maladies de l'adulte » (en anglais, « fetal origins of adult disease » ou FOAD), qui a fait l'objet d'une première conférence à Sydney en 1994 (Barker et al., 1995). Ce concept fait également appel à la notion de la « programmation fœtale » selon laquelle un facteur environnemental délétère durant la vie précoce pourrait exercer des effets à long terme et ainsi programmer l'individu à développer des maladies à l'âge adulte.

1.2. ... à l'origine développementale de la santé et des maladies

L'ensemble des données évoquées jusqu'alors s'est focalisé sur les conséquences de la malnutrition maternelle durant la grossesse chez la descendance à court, moyen- et long terme. Toutefois, il était déjà connu à cette époque que le développement du nouveau-né n'est qu'à ses prémices et que celui-ci persiste durant la lactation et les premières années de vie, suggérant que cette période pourrait également être sensible aux facteurs environnementaux (Pond, 1977).

A la différence des premiers travaux sur la FOAD qui étaient pour la plupart des études épidémiologiques chez l'Homme, les travaux pionniers sur l'importance de la lactation chez la descendance ont été plus tardifs et sont issus d'expériences menées chez l'animal. En effet, plusieurs équipes ont montré au début et milieu du 20^{ème} siècle que le nombre d'individus par portée peut modifier la masse pondérale des descendants à l'issue du sevrage. Une étude menée chez le rat indique que les descendants provenant de la plus petite portée ont une masse

pondérale au sevrage supérieure, suggérant que les petits ont été davantage nourris (McCance, 1962). D'autres études ont montré que ces effets sur la masse pondérale au sevrage, induite par une restriction de taille de portée ou par un régime hyperlipidique, ont des répercussions à long terme en altérant le métabolisme énergétique (Hahn, 1984), augmentant le risque de diabète, d'obésité et de maladies vasculaires (Lewis et al., 1986 ; Mott et al., 1991), mais aussi de troubles comportementaux (Smart, 1993). L'ensemble de ces études expérimentales indique que la lactation correspond, de la même façon que la gestation, à une période critique et sensible aux facteurs nutritionnels. L'importance de cette période a été confirmée chez l'humain à travers différentes études observationnelles montrant que les enfants qui ont été allaités présentent de meilleures capacités cognitives que ceux ayant reçu du lait commercial (Gale & Martyn, 1996 ; Hoefler & Hardy, 1929 ; Lucas et al., 1992 ; Rodgers, 1978 ; Rogan & Gladen, 1993). A partir de l'ensemble de ces travaux, les chercheurs ont effectué des études épidémiologiques interventionnelles randomisées chez l'humain, notamment chez les nouveau-nés prématurés. En effet, bien que d'autres études aient montré que la supplémentation nutritionnelle augmente les capacités cognitives et limite le risque de maladies métaboliques chez la descendance dans des populations partiellement dénutries (Freeman et al., 1980 ; Grantham-McGregor et al., 1991 ; Simeon & Grantham-McGregor, 1990), ces travaux n'étaient pas ciblés uniquement sur la période de lactation contrairement à ceux réalisés chez les prématurés. Les enfants prématurés, c'est-à-dire nés avant 37 semaines d'aménorrhée, ont des besoins nutritionnels spécifiques qui sont généralement administrés en complément ou en substitut du lait maternel. Une étude épidémiologique sur une cohorte anglaise d'enfants nés prématurément a comparé l'administration par voie nasogastrique durant les 4 premières semaines de vie d'une alimentation infantile enrichie en nutriments à une alimentation standard pour nouveau-né à terme ou au lait maternel provenant de donneuses. Les résultats indiquent que les enfants ayant reçu une alimentation plus riche et complète obtiennent des scores cognitifs plus élevés à l'âge de 8 ans, suggérant que des alimentations infantiles différentes peuvent avoir des effets à long terme (Lucas et al., 1994, 1998, 2001). Depuis, de nombreux travaux ont confirmé que la lactation représente une période critique et sensible à la nutrition maternelle (Rodríguez-González et al., 2020).

Ainsi, en 2003, l'ensemble de ces études a fait évoluer et élargir le concept de la FOAD vers l'origine développementale de la santé et des maladies (en anglais, « developmental origin of health and diseases » ou DOHaD). En effet, la gestation et la lactation sont toutes les deux des périodes d'intense maturation de l'organisme et sont donc très vulnérables aux conditions environnementales et nutritionnelles. La période de vulnérabilité pour chaque organe va dépendre du moment durant lequel il se développe. Par exemple, chez l'humain, tandis que le pic de développement du cerveau se situe durant le troisième trimestre de gestation, le pancréas

endocrine se développe majoritairement durant l'allaitement. De plus, ces périodes critiques diffèrent également selon les espèces étant donné que leurs fenêtres développementales ne sont pas identiques (Rodríguez-González et al., 2020).

Pour résumer, le concept de la DOHaD stipule qu'une altération de l'environnement périnatal conduit à des mécanismes d'adaptation chez le fœtus et/ou le nouveau-né qui permettent sa survie à court terme. Néanmoins, cette modification de la trajectoire développementale a un coût, nécessitant de puiser dans les réserves adaptatives mettant en jeu notamment les cellules souches (Bielefeld et al., 2021 ; Mposhi & Turner, 2023 ; Pelletier et al., 2022). La diminution de ces réserves peut avoir des conséquences délétères à long terme. En effet, si l'individu fait face à une situation défavorable ou différente à laquelle il n'est pas adapté, il ne sera plus capable de s'ajuster. Ainsi, son risque de développer des maladies augmente (Figure 3). L'élargissement de ce concept s'est fait connaître au grand public par la notion des « 1000 premiers jours de vie », entre le début de la grossesse et les deux premières années post-natales, comme une période de susceptibilité importante. Cette fenêtre peut également être associée à une période d'opportunité dans la mesure où une nutrition maternelle adéquate pourrait limiter le risque de développer des maladies.

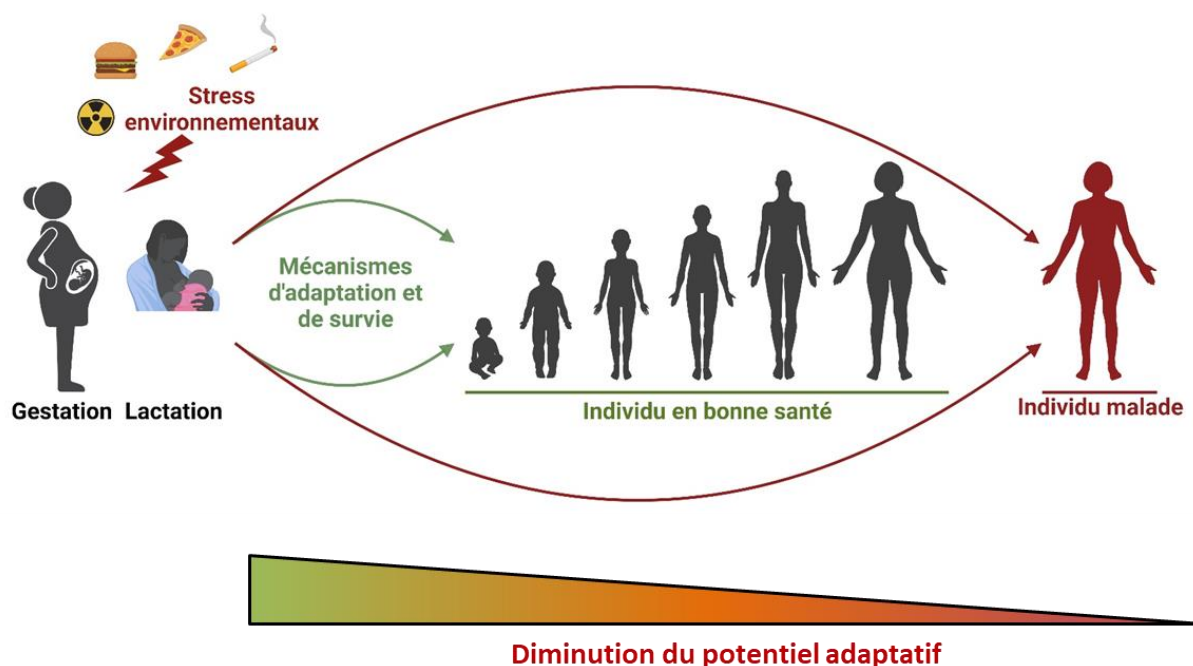


Figure 3 : Origine développementale de la santé et des maladies. Un stress environnemental durant la période périnatale (gestation et/ou lactation) conduit à des mécanismes d'adaptation permettant la survie du fœtus et/ou du nouveau-né. Toutefois, cela conduit à une diminution du potentiel adaptatif. Ainsi, à l'âge adulte l'individu a plus de risque de développer des maladies.

Enfin, il est important de considérer que les altérations durant la période périnatale vont au-delà de la malnutrition maternelle qui a fait l'objet des travaux pionniers, mais passe aussi par l'exposition à des agents chimiques et toxiques (Kalloo et al., 2020), à l'alcool (Easey et al., 2019),

aux perturbateurs endocriniens (Grohs et al., 2019), à la caféine (Gleason et al., 2022 ; Zappettini et al., 2019), aux stress périnataux (Haq et al., 2021 ; Lesage et al., 2004)... Ces travaux de thèse se limitant à la malnutrition maternelle, les effets de ces altérations chez la descendance ne seront pas détaillés.

2. La lactation : une période critique du développement cérébral ?

2.1. Définition

Chez les mammifères, le fœtus et la mère communiquent via le placenta durant la grossesse, tandis que le nouveau-né est nourri par le lait maternel. Cette seconde période correspond à la lactation. Durant celle-ci et dans des conditions normales, la mère fournit à son enfant l'ensemble des constituants nutritionnels (protéines, lipides, glucides, vitamines, minéraux, enzymes...) et des facteurs bioactifs [macrophages, immunoglobulines, cytokines, chimiokines, facteurs de croissance, micro-acide ribonucléique (miARN), hormones, oligosaccharides] nécessaires au bon développement de son organisme. Il est intéressant d'observer que la composition du lait diffère au cours de la période d'allaitement, y compris au sein d'une même tétée, afin de s'adapter aux besoins de l'enfant à chaque stade de son développement (Ballard & Morrow, 2013). La durée de cette période chez les rongeurs (rat et souris) est de 21 jours. Chez l'humain, la durée de celle-ci n'est pas clairement définie. Toutefois, la plupart des organisations de santé recommandent aux mères d'allaiter durant les 6 premiers mois puis d'associer l'allaitement à des compléments alimentaires durant les 18 mois suivants avant le sevrage de l'enfant (Westerfield et al., 2018).

2.2. Développement du système nerveux central

La maturation du système nerveux central (SNC) correspond à un moment crucial du développement de l'organisme. En effet, cette structure complexe correspond au centre de contrôle de l'ensemble des organes qui composent l'individu (Thau et al., 2023). Comme indiqué précédemment, les périodes développementales peuvent différer selon les espèces, c'est le cas pour le développement du SNC entre les rongeurs et l'humain (Rodríguez-González et al., 2020). En effet, bien qu'à l'issue de la lactation le cerveau de ces espèces ait atteint près de 90% de sa maturation et que les processus biologiques soient similaires, la chronologie de développement est différente (**Figure 4**). Tandis que chez l'humain le pic du développement cérébral (c'est-à-dire le gain de poids total du cerveau en pourcentage de son poids adulte) a lieu à la fin du troisième trimestre de gestation, il a lieu plus tardivement entre 7 et 10 jours post-natal (P7-P10) chez le rat et la souris (Dobbing & Sands, 1979 ; Semple et al., 2013). Ainsi, la fenêtre critique et de plus grande vulnérabilité se situerait durant la grossesse pour l'Homme et durant la lactation chez le rat et la souris.

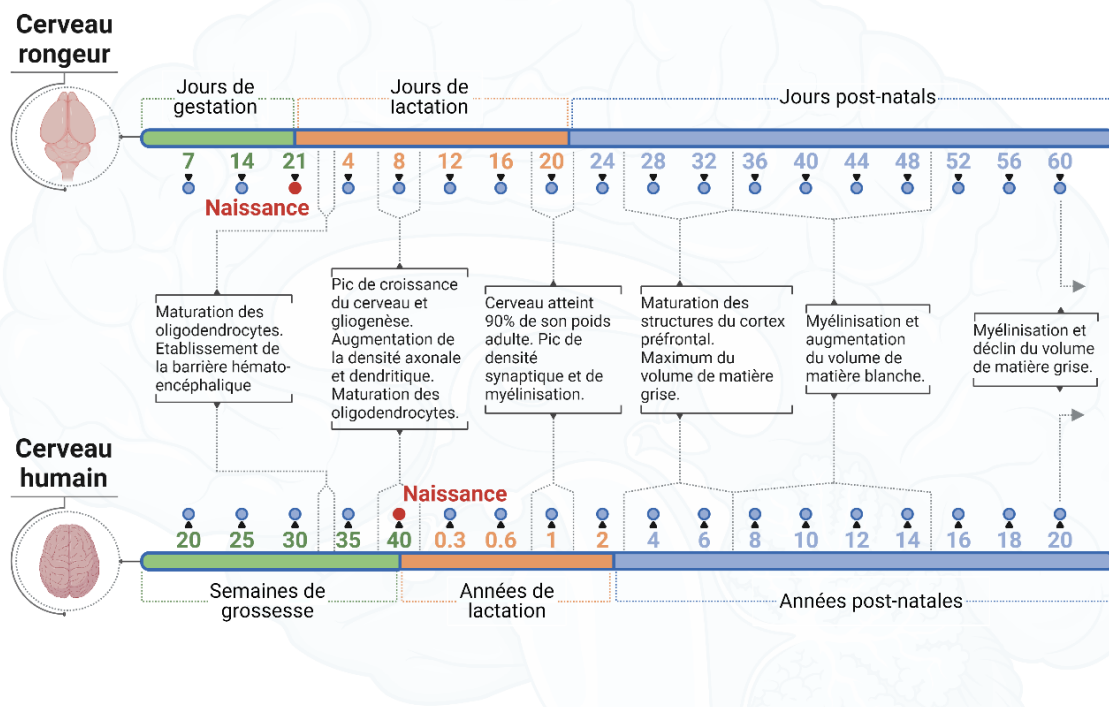


Figure 4 : Comparaison des étapes du développement du cerveau entre l'Homme et les rongeurs. Adaptée à partir de Rodríguez-González et al., 2020. Figure créée avec BioRender.com (certificat n°AB26CB7T2P).

Le développement du SNC chez l'ensemble des vertébrés débute par la formation du tube neural, provenant du neurectoderme, lequel va se différencier pour donner les deux structures du SNC : le cerveau et la moelle épinière. Cette première étape s'effectue après 24-28 jours de grossesse chez l'humain et est plus tardive chez les rongeurs, de la même façon que l'ensemble des étapes de développement, ayant lieu entre 9 et 11 jours de gestation. Au niveau cellulaire, à l'issue de la maturation du SNC, le cerveau contient principalement 6 types cellulaires : les neurones, les astrocytes, la microglie, les oligodendrocytes, les péricytes et les cellules vasculaires endothéliales.

La microglie, à la différence des autres types cellulaires, ne se différencie pas à partir des cellules du tube neural. En effet, ces cellules immunocompétentes ont une origine hématopoïétique et viennent coloniser le cerveau vers 4-6 semaines de grossesse chez la femme et entre 9 et 11 jours d'embryogenèse (E9-E11) chez les rongeurs, puis vont finir leur phase de maturation afin d'acquérir leurs fonctions, notamment immunitaire, au moment où les premiers neurones vont se différencier. En effet, à ce même moment, les cellules du tube neural vont commencer à se différencier en neurones, un processus appelé neurogenèse. A ce stade, les cellules neurales sont encore très immatures et peu fonctionnelles. Au fur et à mesure que les neurones deviennent de plus en plus matures, les oligodendrocytes se différencient et deviennent matures également entre 23 et 32 semaines de grossesse chez l'Homme et entre P1 et P3 chez les

rongeurs (**Figure 4**). En effet, les oligodendrocytes, qui sont retrouvés autour de l'axone des neurones, sont des cellules essentielles à leur survie et à leur bon fonctionnement. Durant le pic de croissance cérébrale, ayant lieu comme indiqué précédemment entre 36 et 40 semaines chez l'Homme et entre P7 et P10 chez les rongeurs, a lieu le pic de différenciation des cellules souches en cellules gliales, un processus appelé gliogenèse, durant laquelle les neurones deviennent de plus en plus nombreux et matures (augmentation de la densité de prolongements dendritiques et axonaux), et le système immunitaire se consolide (**Figure 4**). L'augmentation du nombre de cellules matures va provoquer un accroissement du volume des matières grises et blanches et ainsi la formation des différentes structures cérébrales. Ensuite, et ce jusqu'à la fin de la période de lactation, le processus de synaptogenèse a lieu. Celui-ci correspond à la formation des synapses au niveau des prolongements neuronaux qui constituent des structures essentielles permettant une communication entre les neurones. A l'issue de la lactation, la densité synaptique est à son maximum et va diminuer entre 12 et 18 ans chez l'Homme et P35-P49 chez les rongeurs afin d'atteindre un plateau chez l'adulte, un processus appelé élagage synaptique (**Figure 4**). La formation des prolongements neuronaux et des synapses va permettre la création de réseaux complexes et ainsi permettre à l'ensemble des structures et sous-structures anatomiques constituant le cerveau d'interagir entre-elles [pour revues, voir (Rodríguez-González et al., 2020 ; Semple et al., 2013)]. L'étude de ces réseaux a connu un réel essor depuis une vingtaine d'années avec le développement de technologies de neuro-imagerie comme l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IFRM) mais aussi de nouveaux modèles mathématiques (Babaeeghazvini et al., 2021 ; Rubinov & Sporns, 2010). Une meilleure compréhension de ces réseaux est particulièrement importante pour mieux décortiquer le fonctionnement du cerveau dans des conditions physiologiques, mais aussi pathologiques. Par exemple, il est connu que les processus de mémoire nécessitent un transfert d'informations entre l'hippocampe et des régions corticales via des réseaux neuronaux (Yan et al., 2023). Une altération de ces réseaux est retrouvée dans différentes maladies dont la maladie d'Alzheimer (MA) (Grady et al., 2001 ; Xue et al., 2019). D'autres travaux ont également montré le rôle essentiel des réseaux neuronaux entre l'hippocampe et l'hypothalamus dans la régulation de la réponse au stress (Bang et al., 2022). De plus, les réseaux au sein d'une même structure sont également clés pour le bon fonctionnement de l'organisme. Dans un papier publié dans *Science*, il a été montré qu'une altération des réseaux intra-hypothalamiques impacte la régulation du comportement alimentaire (Bouret et al., 2004).

Ainsi, ces travaux indiquent qu'il existe un décalage dans le développement du SNC chez l'Homme et les rongeurs, mais que les processus biologiques sont similaires. Tandis que chez l'Homme la maturation du SNC se déroule principalement durant la grossesse, celle des rongeurs se situe majoritairement durant la lactation. En ce sens, le SNC est particulièrement vulnérable et sensible aux stress environnementaux durant la lactation chez les rongeurs.

2.3. Comment la lactation influence-t-elle les descendants ?

Les sections 1.2. et 2.2. indiquent qu'une malnutrition maternelle durant la lactation peut avoir des conséquences à long terme chez la descendance et que le SNC se développe principalement durant cette période, particulièrement chez les rongeurs. Ainsi, un stress nutritionnel durant la lactation pourrait modifier le développement du SNC et ainsi avoir des conséquences à long terme chez la descendance. Avant de détailler les travaux qui se sont intéressés à cette hypothèse (section 3.), il est nécessaire de savoir comment un stress nutritionnel maternel peut avoir des répercussions chez la descendance. Autrement dit quels sont les mécanismes mis en jeu dans la transmission du stress nutritionnel maternel à la descendance ?

2.3.1. Composition et quantité de lait

Les premières études expérimentales s'intéressant à la lactation comme une période critique ont montré qu'une taille de portée réduite est associée à court terme à une masse corporelle des descendants au sevrage plus élevée et à long terme à un risque accru de développer des maladies métaboliques et des troubles cognitifs (Habbout et al., 2013 ; Hahn, 1984 ; Mccance, 1962 ; Smart, 1993). A l'inverse, l'augmentation du nombre d'individus par portée diminue la masse pondérale au sevrage et réduit la prolifération cellulaire et la taille des organes, conduisant également à des altérations à long terme (Clarke et al., 2013 ; Fiorotto et al., 1991 ; Teicher & Kenny, 1978). Les travaux pionniers de Martin Teicher et John Kenny ont exploré comment la taille de portée peut avoir des conséquences à court et long terme. Ils ont montré que la réduction de taille de portée (3 nouveau-nés) chez le rat diminue la volonté des petits à téter, ces derniers tétant moins que les descendants d'une portée de taille normale (12 nouveau-nés) (Teicher & Kenny, 1978). Ces premiers résultats paraissent contre-intuitifs puisque ces petits ont une masse pondérale plus élevée. De plus, dans des portées de taille normale, la mère a moins de mamelons que de petits (12 mamelons chez le rat et la souris de laboratoire), entraînant une compétition entre ces derniers. Curieusement, les mâles ont plus accès que les femelles aux mamelons (Souza et al., 2022). A l'inverse, dans une portée avec un nombre réduit d'individus, la mère a plus de mamelons que de petits, ce qui augmente la durée et/ou le nombre de tétées et la consommation de lait (Cunha et al., 2009). Ainsi, bien que les petits aient tendance à moins téter, leur tétée est plus efficace. En effet, des études récentes ont montré que la quantité de lait produit par la mère varie selon son régime nutritionnel et le nombre de petits dans la portée (Rodríguez-González et al., 2020). De plus, il est également montré que les petits reçoivent un lait plus riche et qu'une restriction de taille de portée augmente la quantité de triglycérides et diminue la quantité de protéines dans le lait maternel (Cunha et al., 2009). D'autres études indiquent également une modification de la quantité de lactose, des hormones (leptine, adiponectine), de glucose, de cholestérol, de lipides et d'autres constituants du lait maternel lors d'une modification du régime maternel (régime riche en graisse, régime faible en protéine, restriction alimentaire...)

(Rodríguez-González et al., 2020 ; Watzet et al., 2015). Bien que de façon générale, la restriction de la taille de portée et les régimes hyperlipidiques conduisent à un lait plus riche, il n'y a pas de consensus sur la composition du lait induit par ces manipulations. En effet, selon le nombre de petits, le régime, l'espèce, la souche, la période de traitement et le sexe des descendants, les compositions du lait maternel et l'efficacité de lactation varient. Toutefois, il est maintenant largement admis que la modification de la composition du lait contribue à modifier le développement des descendants, que ce soit de façon bénéfique ou délétère.

2.3.2. Comportement maternel

Dès les années 1970, il a été montré que le comportement maternel peut varier selon la taille des portées. En effet, les rates ayant une portée avec un plus faible nombre de petits passent plus de temps avec eux et en prennent plus soin, ce qui pourrait expliquer qu'ils prennent plus de poids (Grota & Ader, 1969 ; Priestnall, 1972). Des travaux plus récents utilisant des technologies plus sensibles et précises ont confirmé ces observations (Enes-Marques & Giusti-Paiva, 2018). Ils ont également indiqué que l'augmentation des soins maternels est associée à un accroissement de la durée et du nombre de tétées, de la masse corporelle et à des altérations cognitives et métaboliques à l'âge adulte. Ce changement comportemental serait dû au fait que pour les portées avec un nombre élevé d'individus, les mères passent plus de temps à manger et boire afin d'avoir suffisamment de nutriments pour subvenir aux besoins de leurs petits (Priestnall, 1972 ; Smith & McManus, 1975). A l'inverse, lorsqu'il y a moins de petits, les mères ont plus de temps pour s'occuper d'eux et paraissent également moins stressées. D'autres études, utilisant un autre paradigme que la restriction de portée, ont montré qu'un stress maternel réduit les soins maternels, conduisant à un retard de croissance des descendants (Nephew & Bridges, 2011), mais aussi à des troubles comportementaux et à une altération de la signalisation de l'ocytocine, connue notamment pour son rôle dans l'adaptation au stress et dans la régulation du comportement maternel (Gatta et al., 2018). De plus, l'activation du système ocytocinergique par la carbétocine, un agoniste sélectif des récepteurs à l'ocytocine, chez la mère durant la première semaine post-partum augmente les soins maternels, réduisant les effets délétères chez la descendance (Gatta et al., 2018). Dans le même sens, une autre équipe rapporte que l'application d'un régime faible en protéines durant la gestation augmente les soins maternels et réduit le comportement de type anxieux chez la descendance (Batista et al., 2017).

Bien que le nombre d'études ayant établi des liens entre le comportement maternel et les conséquences chez les descendants soit encore restreint, il paraît clair qu'une modification de celui-ci a des répercussions à court et long terme chez la descendance.

3. Effets de la malnutrition maternelle chez la descendance

3.1. Définition, prévalence et causes

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la malnutrition correspond à une carence, un excès ou un déséquilibre dans l'apport de nutriments et d'énergie vis-à-vis de la demande de l'organisme pour assurer la croissance, le maintien et les fonctions spécifiques (World Health Organization, 2020). Ainsi, la malnutrition regroupe deux grandes catégories de déséquilibre alimentaire : la dénutrition/sous-nutrition et la surnutrition. Chez l'enfant, la malnutrition se définit par le rapport entre la taille et le poids, reflétant la croissance, et l'indice de masse corporelle (IMC) à un âge donné. Ainsi, la malnutrition peut être considérée comme une pandémie, avec les pays riches (Amérique, Océanie, Europe, nord de l'Asie) plus touchés par la surnutrition et les pays pauvres (Afrique, sud de l'Asie) plus touchés par la sous-nutrition (**Figure 5**).

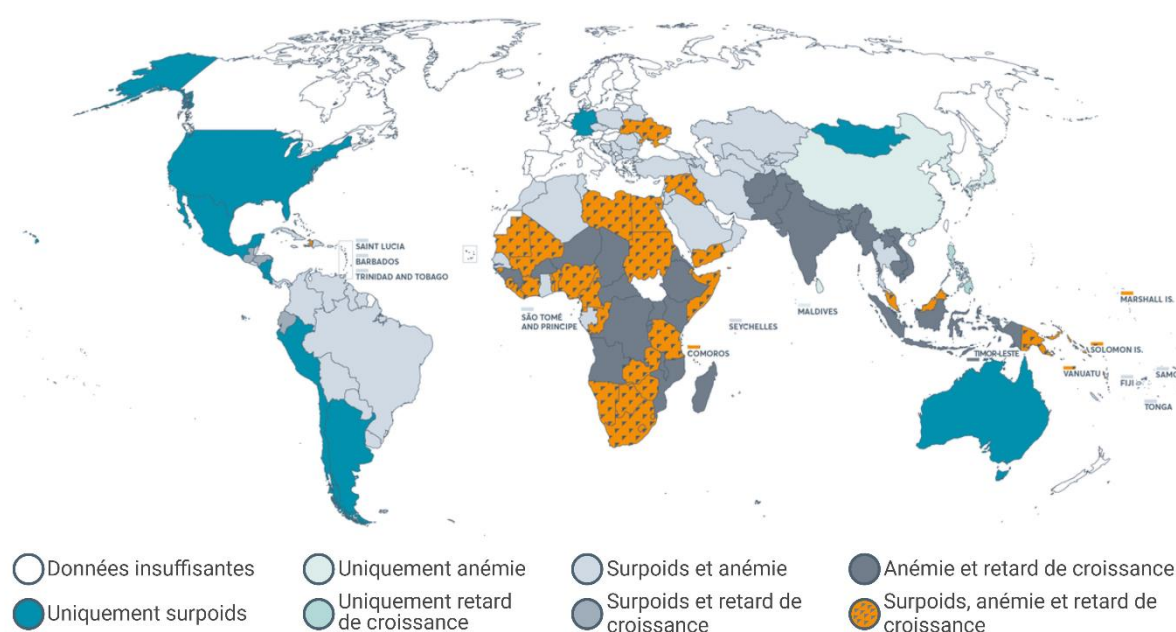


Figure 5 : Carte des pays où les formes de retard de croissance chez les enfants de moins de 5 ans, d'anémie chez les femmes en âge de procréer et de surcharge pondérale chez les femmes adultes se chevauchent. Adaptée à partir de <https://globalnutritionreport.org/7397fe#9f9ec657> (site visitée le 15/01/2024). Figure créée avec BioRender.com (certificat n°QM26CB7TII).

En 2020, il est estimé que 462 millions d'individus sont en condition de dénutrition dans le monde, engendrant un retard de croissance chez 159 millions d'enfants et un faible poids chez 50 millions d'entre eux (World Health Organization, 2020). Tandis que le nombre de personnes souffrant de la faim diminue dans les pays riches, celui-ci est stable, voire augmente, dans les régions les plus pauvres comme en Afrique subsaharienne (Kharas et al., 2017). En effet, la difficulté à se procurer une nourriture en quantité adéquate et l'accès aux soins et à l'éducation limités dans ces pays favorisent la dénutrition (Khan & Bhutta, 2010). La proportion de femmes dénutries en âge de procréer représente près de 10%, et s'élève à près de 40% dans certains pays

africains (Bestman et al., 2020 ; Chea et al., 2023 ; NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), 2016). Cette catégorie de la population en sous-nutrition est particulièrement à risque. En effet, les femmes enceintes et allaitantes ont besoin d'augmenter leur apport calorique (de 5% et 8%, respectivement) afin de subvenir aux besoins de leur fœtus et ensuite de leur nouveau-né. Une insuffisance alimentaire conduit à la fois à une augmentation du risque de mortalité pour la mère et l'enfant, mais contribue aussi à des défauts de croissance chez l'enfant (faible poids, retard de croissance intra- et extra-utérin) et augmente le risque de développer des maladies à l'âge adulte (Ahmed et al., 2013).

La prévalence du surpoids (indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 25) et de l'obésité (IMC supérieur ou égal à 30), généralement causés par une surnutrition, augmente régulièrement depuis plusieurs décennies, touchant près de 2 milliards d'individus, dont 18% d'hommes et plus de 21% de femmes, soit 3 fois plus qu'en 1975 (World Health Organization, 2021 ; World Obesity Federation, 2020). Par conséquent, la proportion de femmes enceintes et/ou allaitantes en surpoids ou obèses a également augmenté, affectant près de la moitié des femmes enceintes aux Etats-Unis (Flegal et al., 2012), suggérant que les enfants sont exposés à des aliments riches en calories pendant les premières phases de leur développement (Chen et al., 2018 ; Strauss, 2021). Les causes de l'obésité maternelle sont multiples : le régime alimentaire, l'activité physique et le statut socio-économique. En effet, une suralimentation et/ou une alimentation riche en sucre et/ou en graisse favorise le risque de surpoids et d'obésité, d'autant plus en cas de faible activité physique. Cela est, de la même façon que pour la dénutrition, causé par des faibles revenus, un accès difficile aux produits alimentaires sains et un suivi médical limité (Nurul-Farehah & Rohana, 2020). Il est intéressant de noter que les femmes obèses enceintes consomment plus d'acides gras saturés et insaturés associés à une augmentation du ratio oméga 3/oméga 6 (Lindsay et al., 2015), ce qui est délétère pour la descendance (Aparicio et al., 2021). En ce sens, les enfants nés de femmes obèses ont plus de risque de devenir obèses et ont une plus grande quantité de lipides circulants par rapport aux enfants nés de ces mêmes femmes après une chirurgie bariatrique (Barisione et al., 2012 ; Smith et al., 2009).

Ainsi, en plus d'être un facteur de risque pour de nombreuses maladies chez les femmes enceintes (Gaillard et al., 2013), la malnutrition maternelle durant la période périnatale peut également avoir des conséquences chez la descendance, comme le suggère le concept de la DOHaD (Barker, 2007).

3.2. Les modèles animaux

L'augmentation de la prévalence de la malnutrition maternelle et les nombreuses études épidémiologiques indiquant que celle-ci peut avoir des conséquences à court et long terme chez

la descendance ont conduit les chercheurs à essayer de comprendre quels mécanismes biologiques sous-tendent ces modifications (Ainge et al., 2011 ; Rodríguez-González et al., 2020). En effet, mieux comprendre ces mécanismes est un élément majeur pour la mise en place d'une politique de prévention efficace. Ainsi, les chercheurs ont développé des modèles animaux, principalement en utilisant les rongeurs, mimant la malnutrition maternelle. Ici, nous allons nous focaliser sur les modèles animaux mimant une suralimentation maternelle durant la lactation, qui correspond au pic du développement cérébral chez les rongeurs, et qui est l'objet de cette thèse.

3.2.1. Génétique

L'étude des conséquences de la surnutrition maternelle durant la période périnatale a très peu été effectuée à partir de souris génétiquement modifiées. Toutefois, Makarova *et al.* ont utilisé des souris femelles avec la mutation *Lethal yellow* au niveau du locus *agouti* (A^y), laquelle cause une surexpression ectopique dans l'hypothalamus de la protéine codée par le gène *agouti* (Makarova et al., 2023). Cette surexpression conduit à l'inhibition des récepteurs à la mélanocortine de type 4 (MC4R), augmentant la prise alimentaire, et aboutissant *in fine* à un phénotype obèse associé à un diabète non insulino-dépendant. Dans cette étude, ils indiquent que les descendants de type sauvage présentent une augmentation de la prise alimentaire et de l'expression des gènes de la lipogenèse dans le foie, suggérant une altération du métabolisme des lipides au niveau périphérique. De plus, cet effet n'est présent que chez les descendants mâles, mettant en évidence une différence sexuelle. D'autres modèles de souris génétiquement modifiées présentent un phénotype obèse, comme les souris ob/ob et db/db. Néanmoins, ces souris, à l'état homozygote, sont stériles (Mounzih et al., 1997), ce qui rend difficile les études portant sur les descendants. Par ailleurs, l'utilisation de ces modèles montrent des limites. En effet, l'obésité maternelle est chronique, empêchant de cibler la lactation comme fenêtre critique. De plus, l'obésité est très généralement causée par une surnutrition, il est donc difficile de les dissocier. Pour s'en affranchir, l'utilisation de régimes nutritionnelles mimant la surnutrition maternelle semble plus adaptée, reflétant davantage la réalité.

3.2.2. Alimentation

Initialement, les premières études expérimentales chez les rongeurs s'intéressant aux effets de la surnutrition maternelle chez la descendance ont utilisé le paradigme de la restriction de portée (McCance, 1962). En effet, il a été montré que plus le nombre de petits par portée est faible et plus ces derniers sont hyperphagiques. En ce sens, les petits sont surnutris, ce qui se traduit physiologiquement par une masse pondérale plus élevée au sevrage, mais aussi à l'âge adulte. De plus, les descendants présentent des troubles du métabolisme périphérique avec une augmentation de la quantité de graisse (adiposité rétropéritonéale, épидидymale et viscérale) associée à une hyper-leptinémie, une hyperglycémie et une hyper-insulinémie (Fiorotto et al.,

1991 ; Rodríguez-González et al., 2020 ; Schmidt et al., 2001). Ces effets métaboliques indiquent que l'augmentation de la quantité de nutriments consommés durant la lactation a des effets à long terme chez la descendance, favorisant le risque de maladies métaboliques. Ces résultats sont en accord avec les périodes critiques de développement des organes périphériques liés au métabolisme. En effet, la différenciation des hépatocytes et la prolifération des cellules bêta pancréatiques ont lieu principalement durant la lactation (Rodríguez-González et al., 2020). Étonnamment, bien que dans ce paradigme les mères ne reçoivent pas directement de traitement, la diminution de la taille de portée a également des répercussions sur leur métabolisme énergétique. Une étude comparant des femelles avec une petite portée (3 nouveau-nés) et une portée de taille normale (9 nouveau-nés) indique que les mères ayant la plus petite portée ont une augmentation de la quantité de tissus adipeux blanc, une hyperglycémie, une hyper-insulinémie et un niveau élevé de triglycérides plasmatiques, ce qui a des répercussions sur la composition du lait qui est plus riche en calories (Capriglioni Cancian et al., 2016). Ce surplus d'énergie est lié au faible nombre de petits par rapport aux conditions normales attendues. Ainsi, les effets chez la descendance seraient causés à la fois par une modification de la quantité et de la composition du lait maternel.

Ainsi, une vaste panoplie de régimes permettant de mimer la surnutrition maternelle a été développée et est couramment utilisée. La plupart des études utilisent des régimes dont la proportion de chaque macronutriment est modifiée. Le régime le plus fréquemment utilisé est le régime riche en graisse (en anglais « high-fat », HF), également appelé régime « cafétéria ». Celui-ci est constitué entre 30 et 60% de lipides majoritairement composés d'acides gras saturés (environ 15% dans un régime standard). Cette augmentation conduit à une diminution de la proportion de glucides et protéines. Ainsi, les phénotypes observés sont la conséquence du déséquilibre alimentaire global, et non uniquement de l'augmentation de la proportion de graisse. Certains régimes, en plus d'augmenter la quantité de lipides, modifient également la source de glucides en les remplaçant par du sucrose, donnant un régime riche en graisse et en sucre (HFHS). Par souci de clarté, les régimes HF et HFHS seront regroupés sous le terme HF. L'application de ces régimes durant la lactation, mimant ainsi une surnutrition maternelle, induit des modifications métaboliques chez la mère, ce qui est associé à des changements de la composition du lait qui devient plus riche (Rodríguez-González et al., 2020). Par ailleurs, bien que les régimes HF soient plus riches en calories, plusieurs études rapportent que la quantité de calories consommées par les mères est assez similaire avec une augmentation généralement en fin de lactation (Gauvrit et al., 2023 ; Xu et al., 2023). Ces résultats peuvent s'expliquer par une adaptation conduisant à une régulation de la quantité de calories consommées par les mères. Ainsi, les effets observés chez la mère et les descendants seraient plus dus à la proportion de chaque macronutriment qu'à la quantité de calories ingérées. Par ailleurs, la diversité des régimes

de surnutrition utilisés rend les études difficilement comparables entre elles et parfois contradictoires. C'est pourquoi différentes équipes ont regroupé l'ensemble des études sous forme de méta-analyses. Parmi-elles, Ribaroff *et al.* ont effectué une méta-analyse rassemblant près de 450 articles étudiant les conséquences d'un régime maternel HF durant la gestation et/ou la lactation chez la descendance (Ribaroff et al., 2017). Cette méta-analyse indique premièrement qu'un régime maternel HF augmente la masse pondérale au sevrage et à l'âge adulte des descendants mâles et femelles. De plus, cet effet est particulièrement vrai lorsque le régime est appliqué durant la lactation. Ils rapportent également que cet effet serait davantage dû à la source de glucides qu'à l'augmentation de la proportion de graisses, ce qui a aussi été constaté chez l'humain (Renault et al., 2015). L'augmentation de la masse pondérale est associée à un accroissement de l'adiposité et des niveaux plasmatiques élevés de leptine, triglycérides et cholestérol chez les deux sexes, et à une hypertension chez les descendants adultes (Hsu et al., 2019). D'autres études indiquent que l'augmentation du tissu adipeux serait causée par des modifications épigénétiques précoces sur des gènes clés liés à l'adipogenèse (Lecoutre et al., 2017, 2018). Curieusement, tandis que les descendants mâles présentent une hyper-insulinémie sans hyperglycémie, les femelles ont une hyperglycémie associée à une hyper-insulinémie suggérant une résistance à l'action de l'insuline. De la même façon que pour le poids, ces effets délétères sur le métabolisme énergétique sont principalement observés lorsque le régime est appliqué durant la lactation, suggérant qu'un stress nutritionnel durant cette période peut augmenter le risque de maladies métaboliques (Ribaroff et al., 2017). De plus, la différence sexuelle observée est en accord avec des travaux réalisés chez l'Homme rapportant une hyperglycémie uniquement chez les filles nées de mères développant un diabète en fin de grossesse (Aldhous et al., 2015). En effet, le troisième trimestre de grossesse chez l'humain correspond à la période de lactation chez les rongeurs, ce qui pourrait expliquer les résultats similaires dans les deux espèces. Cette méta-analyse a également comparé les effets du régime maternel selon les espèces et les souches utilisées. Il s'avère que les souris sont plus sensibles au régime maternel que les rats, en particulier les souris C57Bl6. Enfin, cette analyse contient environ 80% d'études uniquement effectuées chez les mâles, alors même qu'elle met en évidence une différence selon les sexes, en accord avec de nombreux travaux (Aiken & Ozanne, 2013 ; Bordeleau et al., 2020 ; Fernandes et al., 2021 ; Glendining et al., 2020 ; Premachandran et al., 2020). Ainsi, il semble essentiel d'étudier à la fois les conséquences chez les mâles et les femelles.

A l'inverse des régimes de surnutrition maternelle, des équipes ont mimé la malnutrition maternelle en utilisant des régimes de dénutrition globale ou avec une carence en certains macronutriments dont le plus documenté est le régime avec une faible proportion en protéines. Ces régimes ont des répercussions directes sur la composition du lait en diminuant le contenu en protéines et en modifiant le profil lipidique (Bautista et al., 2019 ; Martin Agnoux et al., 2015).

Ainsi, l'ensemble de ces régimes conduit à un RCIU et à un faible poids de naissance (Vipin et al., 2022 ; Zambrano et al., 2006). De plus et en accord avec la notion de la courbe en « U » présentée précédemment (**Figure 2**), ces régimes ont des conséquences délétères à long terme en augmentant le risque de maladies cardio-métaboliques (DT2, stéatose hépatique, obésité, hypertension) de la même façon que les régimes HF (Lakshmy, 2013 ; Vipin et al., 2022). En effet, de nombreux travaux ont montré que les régimes de dénutrition maternelle et faibles en protéines durant la période périnatale conduisent à une accumulation de tissu adipeux, à des altérations des différents paramètres métaboliques plasmatiques (glycémie, insulinémie, triglycérides, cholestérol), à des troubles hépatiques et cardiovasculaires chez les descendants adultes (Bertasso et al., 2022 ; Fagundes et al., 2007 ; Lecoutre et al., 2019 ; Siddique et al., 2014 ; Zambrano et al., 2006). Parmi ces études, plusieurs ont mis en évidence que les effets chez la descendance sont différents en fonction de la fenêtre d'application du régime mais aussi en fonction du sexe (Cissé et al., 2019 ; Zambrano et al., 2006). Toutefois, les données sont hétérogènes en fonction des études et le manque de méta-analyses ne permet pas d'obtenir des conclusions générales. Par ailleurs, il a été montré que l'application d'un régime à faible teneur en protéines chez l'adolescence n'a pas d'effet notable à long terme, renforçant l'importance de la période périnatale dans la programmation des maladies (Malta et al., 2016). Ainsi, l'ensemble de ces études indiquent un phénotype métabolique chez les descendants adultes similaires à celui observé après un régime maternel HF durant la période périnatale. En ce sens, les régimes maternels HF présentant généralement une diminution de la proportion en protéines, il est probable que les effets présents chez les descendants soient le résultat du déséquilibre global en macronutriments.

Avec le nombre croissant d'études indiquant qu'une malnutrition maternelle durant la lactation prédispose aux troubles métaboliques, les chercheurs ont essayé de mieux comprendre cette programmation, notamment en analysant une petite structure du SNC, l'hypothalamus, connue pour son rôle essentiel dans la régulation du métabolisme énergétique. Plusieurs travaux rapportent que le régime maternel HF durant la lactation induit une augmentation du ratio entre le nombre de neurones à neuropeptide Y (NPY) et à proopiomélanocortine (POMC), dont l'activation a, respectivement, un effet orexigène et anorexigène (da Silva et al., 2022 ; Xu et al., 2023). Cette augmentation est plus importante chez les descendants mâles que femelles, ce qui est en accord également dans ces études avec un phénotype obèse associé à des altérations du métabolisme énergétique plus importantes chez les mâles. Ce déséquilibre est associé à une altération de la neurogenèse hypothalamique, particulièrement chez les mâles. En effet, le régime maternel HF induit une diminution de la prolifération des neurones hypothalamiques, mais aussi une altération de la différenciation avec une augmentation de neurones nouvellement formés et différenciés en neurones à NPY (da Silva et al., 2022). De plus, la phase de maturation semble aussi

impactée puisque les neurones à POMC et à protéine apparentée à *agouti* (AgRP, effet orexigène) ont des prolongements plus courts chez les descendants provenant de mères ayant reçu un régime maternel HF, empêchant la formation d'un réseau neuronal fonctionnel (Vogt et al., 2014). Par ailleurs, et en lien avec le déséquilibre entre les différents neurones, des études indiquent que le régime HF durant la lactation induit des modifications épigénétiques sur le gène de la POMC pouvant expliquer la diminution de ces neurones (Zheng & Xiao, 2019). Ainsi, les altérations métaboliques périphériques observées pourraient être d'origine centrale avec une altération de neurones hypothalamiques.

Outre l'hypothalamus, quelques études suggèrent que l'hippocampe pourrait également être sensible à la malnutrition maternelle et participer ainsi aux altérations métaboliques et cognitives observées chez la descendance. En effet, Soto *et al.* rapportent que cette structure cérébrale est sensible à l'environnement métabolique et qu'elle est également impliquée dans la régulation du métabolisme énergétique périphérique et de la cognition (Soto et al., 2019). Cette régulation pourrait se faire de façon directe ou indirecte via les connexions neuronales entre l'hippocampe, l'hypothalamus et le cortex (Bang et al., 2022 ; Yan et al., 2023). Ainsi, il est possible que la malnutrition maternelle induise des modifications au niveau de l'hippocampe, ce qui pourrait être à l'origine des conséquences délétères à long terme du régime chez les descendants. Les quelques travaux actuels, bien moins nombreux que ceux sur l'hypothalamus et le métabolisme périphérique, seront détaillés dans les sections 3.3.2. et 3.4.

3.3. Conséquences sur l'hippocampe

3.3.1. Structure et fonctions de l'hippocampe

L'hippocampe est une structure paire (situé dans chaque hémisphère cérébral) localisée dans la région interne du lobe temporal. Il fait partie du système limbique, lequel joue un rôle essentiel dans la régulation des réactions émotionnelles et cognitives. En ce sens, il est principalement impliqué dans les processus de mémorisation, d'attention, de navigation dans l'espace, mais aussi dans la régulation des fonctions hypothalamiques (Anand & Dhikav, 2012).

Sur le plan anatomique, l'hippocampe peut se diviser en 3 régions : le gyrus denté (GD), la corne d'Ammon (CA) et le *subiculum* (Figure 6). La CA se subdivise, sur la base des différences morphologiques et de ses connexions synaptiques, en trois parties appelées CA1, CA2 et CA3. Il contient également 5 couches cellulaires : l'*alveus*, contenant les axones des cellules pyramidales qui projettent vers le *subiculum*, le *stratum oriens*, situé entre l'*alveus* et les cellules pyramidales contenant les dendrites de ces dernières, le *stratum pyramidal*, contenant les corps cellulaires des cellules pyramidales, et les *stratum radiatum* et *moleculare* qui contiennent une partie de l'arbre dendritique des cellules pyramidales. Le GD, quant à lui, contient 3 couches cellulaires : la couche granulaire, contenant les corps cellulaires des cellules granulaires, la couche moléculaire,

contenant une partie des dendrites des cellules granulaires, et la couche polymorphe, contenant une partie des axones des cellules granulaires et les cellules moussues. Cette dernière couche du GD est couramment appelée le hile. Egalement, une très fine couche entre la couche granulaire et la couche polymorphe, appelée couche sous-granulaire (SGZ), contient des cellules souches neurales, lesquelles vont se diviser lors de la neurogenèse hippocampique (y compris chez l'adulte, NHA). Outre les cellules pyramidales et granulaires, il est retrouvé des interneurones, des cellules moussues, des astrocytes, des oligodendrocytes et la microglie au sein de l'hippocampe (Aggleton et al., 2022 ; Toni, 2000 ; Toni & Schinder, 2016).

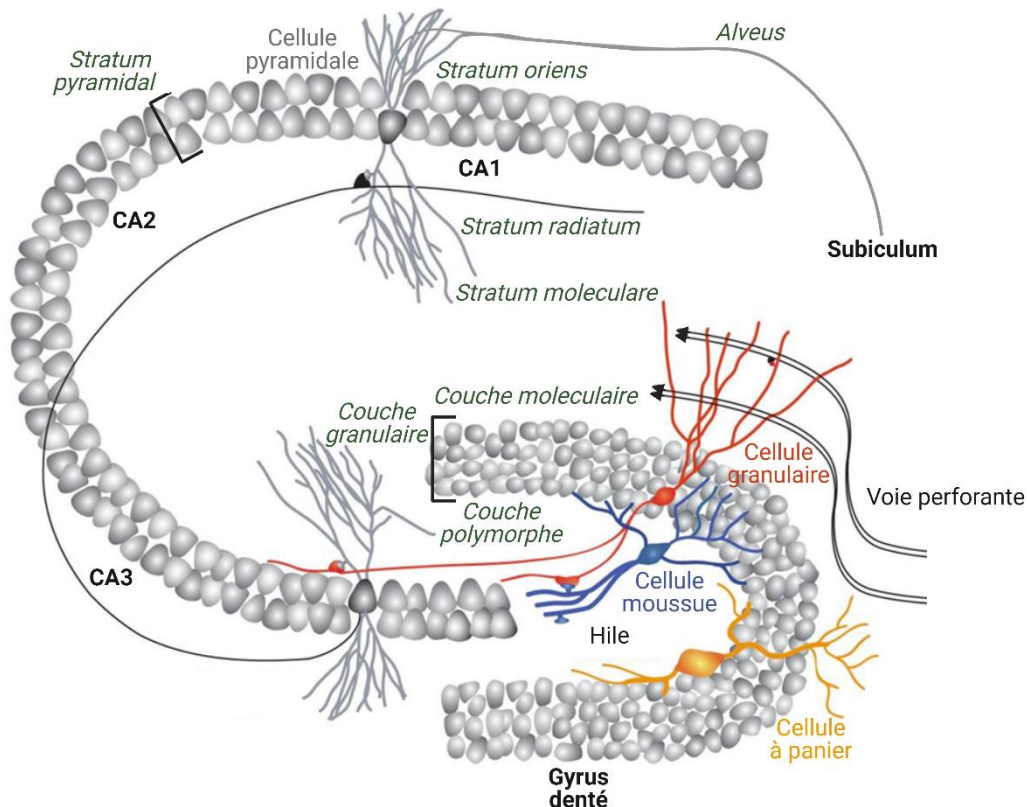


Figure 6 : Structure de l'hippocampe. L'hippocampe est constitué de deux principales régions : la cornue d'Ammon (CA1, CA2 et CA3) et le gyrus denté. La CA est constituée de 5 couches : l'alveus, le stratum oriens, le stratum pyramidal, le stratum radiatum et le stratum moleculare. Le gyrus denté est constitué de 3 couches : la couche moléculaire, la couche granulaire et la couche polymorphe. Ces couches sont définies en fonction des types cellulaires et des connexions neuronales. Adaptée à partir de Toni & Schinder, 2016. Figure créée avec BioRender.com (certificat n°UR26CB7TFG).

L'hippocampe peut exercer ses fonctions grâce aux nombreuses connexions qu'il a avec les autres structures cérébrales (Aggleton et al., 2022). En effet, l'hippocampe a une position centrale dans le cerveau. Ainsi, il peut interagir avec la plupart des autres structures cérébrales via des réseaux nerveux. La principale voie de transport d'informations est appelée voie trisynaptique (**Figure 7**) : des axones provenant du cortex entorhinal (aussi appelée voie perforante) projettent vers les dendrites des cellules granulaires du GD (synapse n°1), les axones des cellules granulaires projettent vers les dendrites des cellules pyramidales de la CA3 (synapse n°2), et les axones des cellules pyramidales (aussi appelée collatérales de Schaffer) projettent vers les dendrites des

cellules pyramidales de la CA1 (synapse n°3). Enfin, les axones des cellules pyramidales de la CA1 projettent vers d'autres régions cérébrales (hypothalamus, thalamus, amygdale, cortex...), qui elles-mêmes communiquent avec le cortex entorhinal et l'hippocampe, permettant d'avoir un rétrocontrôle et un réseau avec une communication bilatérale (Wible, 2013). C'est grâce à ce réseau, ici simplifié mais en réalité très complexe, que l'hippocampe peut, par exemple, envoyer l'information au cortex afin de la stocker, mais aussi que celle-ci soit récupérée (Aggleton et al., 2022).

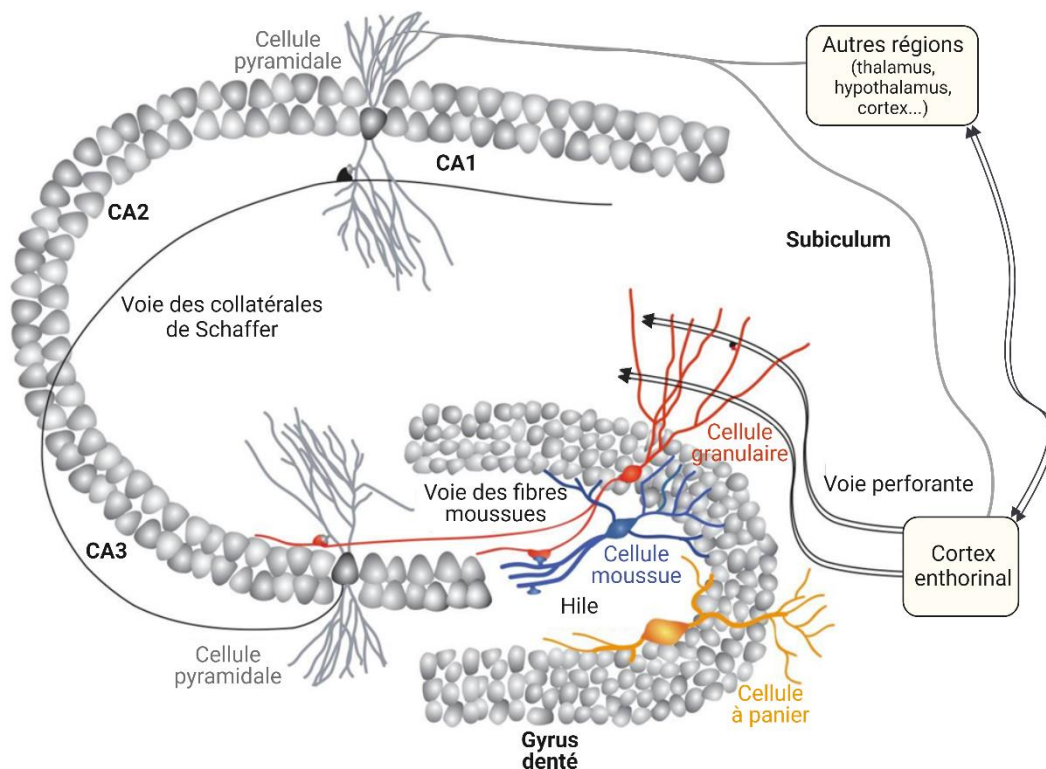


Figure 7 : Voie trisynaptique de l'hippocampe. L'hippocampe est constitué de deux principales régions : la corne d'Ammon (CA1, CA2 et CA3) et le gyrus denté. La voie neuronale principale est la voie trisynaptique constituée d'une première connexion synaptique entre la voie perforante et les cellules granulaires, une seconde entre la voie des fibres moussues et les cellules pyramidales de la CA3 et une troisième entre la voie des collatérales de Schaffer et les cellules pyramidales de la CA1. Cette voie permet une interaction avec les autres structures cérébrales. Adaptée à partir de Toni & Schinder, 2016. Figure créée avec BioRender.com (certificat n°KC26CB7TC1).

3.3.2. Conséquences de la malnutrition maternelle

Bien que l'hippocampe joue un rôle important dans la régulation du métabolisme et clé dans les processus cognitifs (Anand & Dhikav, 2012), les conséquences à long terme d'un régime maternel HF sur cette structure cérébrale ont été peu explorées. En effet, ce n'est qu'à partir des années 2000 que quelques équipes se sont intéressées à cette structure dans un tel contexte. La plupart des études ont porté sur l'application d'un régime maternel HF durant la gestation et la lactation, voire même la période pré-gestationnelle. A ma connaissance, une seule étude rapporte les effets dans l'hippocampe d'un tel régime pendant la lactation uniquement, et ce en dépit du fait

que cette période est particulièrement critique pour le développement cérébral chez les rongeurs, comme je l'ai évoqué précédemment (Rodríguez-González et al., 2020).

Premièrement, il a été rapporté dans plusieurs études utilisant des modèles de rongeurs (rat et souris) que le régime maternel HF a des conséquences délétères sur l'intégrité et la plasticité synaptique des descendants adultes mâles et femelles, bien que seulement 2 études sur 7 prennent en compte les femelles. En effet, le régime maternel HF diminue le niveau protéique de différents marqueurs présynaptiques [*synaptosomal associated protein 25* (SNAP25), synaptophysine et transporteurs du glutamate) et post-synaptiques (*microtubule associated protein 2* (MAP2), des sous-unités des récepteurs à la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT), au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et au α -amino-3-hydroxyl-5méthyl-4isoxazole-propionate (AMPA)], ce qui se traduit par une perte synaptique (Hatanaka et al., 2016 ; Lin et al., 2021 ; Mizera et al., 2022 ; Page & Anday, 2020 ; Smaga et al., 2023). Cette perte est causée par une dérégulation de la balance formation/élimination des épines dendritiques en faveur de l'élimination (Hatanaka et al., 2016). De plus, cette perte est également associée à une diminution de l'arborisation dendritique, aussi bien dans la longueur des prolongements que dans leur complexité (nombre de branchements) (Janthakhin et al., 2017 ; Tozuka et al., 2010). Sur le plan fonctionnel, cela se traduit par une diminution de la potentialisation à long terme (LTP), un processus essentiel dans tous les processus cognitifs, suggérant une altération de la plasticité synaptique (Lin et al., 2021). Il est intéressant de noter que la seule étude appliquant le régime uniquement durant la lactation montre des résultats similaires suggérant que cette période est particulièrement vulnérable au stress maternel nutritionnel et suffisante pour conduire à des effets délétères (Hatanaka et al., 2016).

Le second mécanisme biologique le plus étudié dans ce contexte est la neurogenèse, y compris chez l'adulte. En effet, le GD de l'hippocampe contient une niche neurogénique dans la SGZ (Kozareva et al., 2019) permettant, à partir de cellules souches neurales, la formation de neurones matures après des phases de différenciation et maturation (**Figure 8**). La plupart des études indiquent que le régime maternel HF diminue le nombre de cellules souches neurales en réduisant leur prolifération, de façon très précoce et ce jusqu'à l'âge adulte (Hu et al., 2022 ; Natale et al., 2022 ; Ojeda et al., 2023 ; Tozuka et al., 2009). De plus, des défauts de différenciation associés à un retard de maturation des neurones nouvellement formés ont été rapportés (Hu et al., 2022 ; Natale et al., 2022 ; Val-Laillet et al., 2017), bien que certains résultats soient contradictoires (Lépinay et al., 2015). Ces altérations de la neurogenèse hippocampique, y compris chez l'adulte, sont corrélées à des modifications de l'expression de gènes impliqués dans la régulation de la prolifération et de la différenciation, ayant pour origine des changements épigénétiques (Mendes-da-Silva et al., 2015 ; Natale et al., 2022). Par ailleurs, il a également été montré en utilisant un

autre paradigme durant la période périnatale, la restriction alimentaire (50% de la prise alimentaire normale), une dérégulation du nombre de cellules souches neurales durant la neurogenèse hippocampique, avec une augmentation dans la CA1, CA3 et le GD, et une diminution dans la CA2, suggérant que la neurogenèse hippocampique est particulièrement sensible à la nutrition maternelle (Coupé et al., 2009).

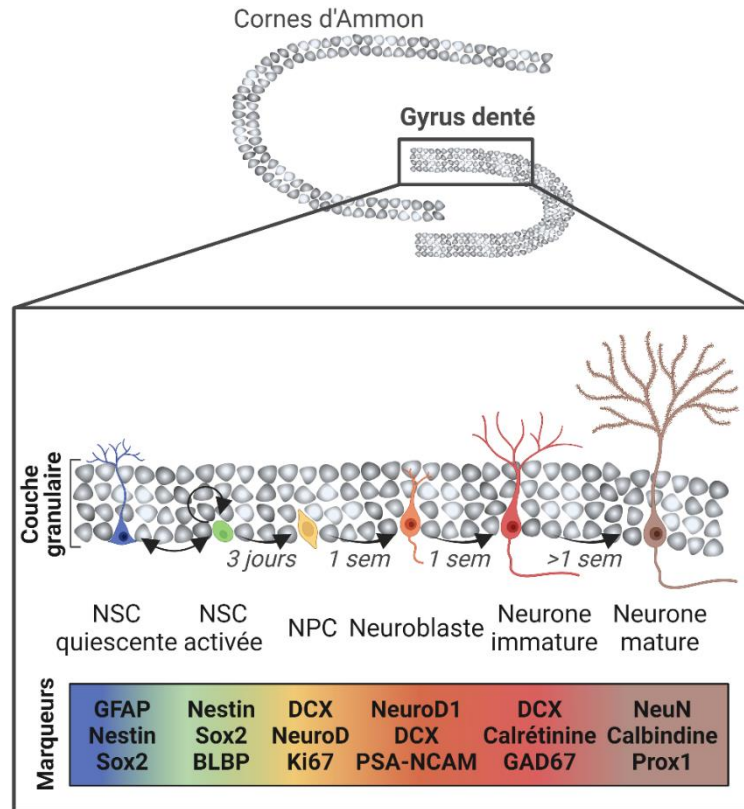


Figure 8 : La neurogenèse hippocampique adulte (NHA). La NHA a lieu au niveau de la zone sous-granulaire du gyrus denté de l'hippocampe. Les cellules souches neurales (NSC) peuvent s'activer puis se diviser afin de former des cellules progénitrices neurales (NPC). Les NPC se différencient pour former des neuroblastes puis des neurones immatures et enfin des neurones granulaires matures. L'ensemble du processus dure environ 3 semaines. Les marqueurs associés à chaque stade de différenciation sont indiqués en dessous. Il est important de voir l'expression de ces marqueurs comme un continuum progressif non binaire. Adaptée à partir de Kozareva et al., 2019. Figure créée avec BioRender.com (certificat n°RU26CB7UMI).

Quelques équipes se sont également intéressées aux conséquences sur la sphère neuroinflammatoire. Ces travaux ont permis de mettre en évidence que le régime maternel HF augmente les protéines pro-inflammatoires et potentialise la réponse neuroinflammatoire au niveau de l'hippocampe (phénomène appelé « priming » en anglais) (Bordeleau et al., 2020 ; Dias et al., 2020 ; Wijenayake et al., 2020). En effet, après l'ajout de lipopolysaccharides (LPS), une molécule induisant une réponse inflammatoire, les cellules de l'hippocampe produisent une réponse inflammatoire exacerbée. De plus, bien que l'effet soit présent chez les descendants mâles et femelles, le régime maternel HF impacte différemment la morphologie des cellules microgliales et l'expression de leurs récepteurs selon le sexe (Bordeleau et al., 2020).

Ainsi, l'ensemble de ces études indiquent que l'hippocampe est une structure sensible aux stress maternels nutritionnels et qu'une altération de celui-ci pourrait être responsable des troubles cognitifs chez la descendance. Ce dernier point fait l'objet de la section 3.4. Par ailleurs, il est important de noter que plus de la moitié des études ont été réalisées uniquement chez des animaux mâles, empêchant de mettre en évidence de potentielles différences sexuelles, ce qui a pourtant déjà été rapporté (Aiken & Ozanne, 2013 ; Bordeleau et al., 2020 ; Fernandes et al., 2021 ; Glendining et al., 2020).

3.4. Conséquences sur les fonctions cognitives

Les travaux initiaux de David Barker ont associé un faible poids de naissance avec un QI plus faible, suggérant que l'environnement périnatal peut modifier le développement cérébral et cognitif chez la descendance (Barker, 1966). Cette première étude épidémiologique a été confirmée par de nombreuses études de cohortes qui ont été rassemblées dans des méta-analyses (Hasebe et al., 2021 ; Sanchez et al., 2018). En effet, des analyses épidémiologiques, principalement rétrogrades, indiquent que l'obésité et la malnutrition maternelle, débutant avant ou durant la grossesse, augmentent le risque de surpoids et d'obésité, mais aussi d'un retard du développement cérébral et d'un retard cognitif et émotionnel chez les enfants. Ainsi, elles augmentent le risque de troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité et de troubles du spectre autistique, suggérant que ces altérations pourraient être d'origine neurodéveloppementale. De plus, une étude portant sur 11276 enfants biélorusses a associé un IMC supérieur à 30 (obésité) chez la mère durant la gestation avec un QI diminué chez la descendance à 6 ans et demi et à de plus faibles scores cognitifs à 16 ans. Ce travail suggère que les conséquences sont prolongées dans le temps et que la malnutrition maternelle pourrait éventuellement avoir des effets à l'âge adulte sur la sphère cognitive (Oken et al., 2021). Toutefois, les études épidémiologiques rétrospectives et longitudinales sur le très long terme rencontrent de nombreuses problématiques : perte de données, perte de participants, coût... Ainsi et afin d'étudier les conséquences à l'âge adulte sur la cognition, les chercheurs ont effectué des études précliniques chez l'animal. De plus, ces études ont l'avantage de s'affranchir des facteurs confondants (statut social, niveau éducatif, accessibilité aux soins...) grâce à un environnement contrôlé. De cette sorte, le seul paramètre modifié entre les animaux est la nourriture maternelle. Il est important de noter que, de la même façon que pour l'étude des conséquences du régime maternel sur l'hippocampe (section 3.3.), l'extrême majorité de ces études ne s'est pas focalisée sur la lactation alors même que cette période correspond au pic du développement cérébral chez les rongeurs.

Une des fonctions cognitives la plus étudiée est l'anxiété. Celle-ci est définie chez l'humain comme un état de trouble psychique causé par l'appréhension face à un danger. Chez l'animal, son

étude consiste à utiliser des tests comportementaux dans lesquels celui-ci a le choix entre un environnement anxiogène (dangereux) et non-anxiogène : c'est le cas du test du labyrinthe en croix surélevé (voir section 2.2. du matériels et méthodes pour les explications du test). Il est important de noter que chez les animaux nous parlons de « comportement de type anxieux » car il est impossible de mesurer l'anxiété de la même façon que chez l'Homme. Une récente méta-analyse rassemblant 26 études indique une augmentation du comportement de type anxieux chez les animaux provenant de mères ayant reçu un régime HF, en particulier chez les juvéniles mâles et femelles (Contu & Hawkes, 2017 ; Menting et al., 2019). Toutefois, des études montrent des résultats inverses (Balsevich et al., 2015 ; Sasaki et al., 2013), révélant une certaine hétérogénéité des résultats et l'importance des méta-analyses. Ces troubles de l'anxiété pourraient avoir pour origine une altération de la voie des glucocorticoïdes. En effet, il a été rapporté une diminution de la signalisation des glucocorticoïdes au niveau de l'hippocampe chez les descendants provenant de mères surnutries durant la période périnatale (Abuaish et al., 2018). L'hippocampe exerçant un rétrocontrôle inhibiteur sur l'axe corticotrope, responsable de la biosynthèse des glucocorticoïdes et communément appelé axe du stress, il est possible qu'un déséquilibre d'expression des protéines hippocampiques impliquées dans la voie des glucocorticoïdes puisse conduire à une augmentation de l'anxiété (Paul et al., 2015).

En lien avec le comportement de type anxieux, le comportement de type dépressif a également été étudié. Les travaux indiquent que le régime maternel HF augmente le comportement de type dépressif chez la descendance (Gawlinska et al., 2019 ; Hasebe et al., 2021 ; Winther et al., 2018), y compris lorsque le régime est appliqué uniquement durant la lactation (Giriko et al., 2013). Ces troubles sont associés à une dérégulation des gènes associés à la neuroinflammation et à l'axe du stress dans l'hippocampe, pouvant expliquer le phénotype.

Par ailleurs, étant donné l'importance de l'hippocampe dans les mécanismes liés à la mémoire et que celui-ci est sensible au régime maternel, des travaux se sont intéressés aux conséquences sur la sphère mnésique. De nombreux travaux indiquent qu'un régime maternel HF augmente les troubles de la mémoire, que ce soit chez les mâles ou les femelles et chez les animaux jeunes ou plus âgés. De plus, le régime modifie à la fois la mémoire spatiale à court et long terme (Contu & Hawkes, 2017 ; Hasebe et al., 2021 ; Lin et al., 2021 ; Mizera et al., 2022), ainsi que la mémoire olfactive (Janthakhin et al., 2017). En outre, l'application du régime uniquement durant la lactation suffit à conduire à un déclin cognitif chez la descendance (Moreton et al., 2019). Toutefois, il existe plusieurs travaux montrant des résultats inverses (Di Meco & Praticò, 2019 ; Johnson et al., 2017) ou aucun effet du régime maternel sur la mémoire (Contu & Hawkes, 2017). Ces résultats contradictoires peuvent une nouvelle fois s'expliquer par des régimes différents, des périodes d'application différentes, des espèces différentes... Les conséquences sur la mémoire

peuvent être expliquées par des altérations synaptiques et de la neurogenèse ainsi que par un phénotype neuroinflammatoire dans l'hippocampe des descendants (section 3.3.2.).

Pour résumer, ce premier chapitre indique que la malnutrition maternelle durant la période périnatale, y compris durant la lactation, peut modifier l'architecture et la structure du cerveau à court et à long terme. En effet, cette période correspond à un moment d'intense maturation et de grande vulnérabilité du SNC. Ces modifications se traduisent sur le plan phénotypique par des altérations métaboliques, mais aussi par le développement de troubles cognitifs, qui correspondent respectivement à un facteur de risque de la MA et à une caractéristique clé de celle-ci. Par ailleurs, l'hippocampe, une structure particulièrement altérée dans la MA et jouant un rôle clé dans les processus cognitifs, est sensible et vulnérable à la malnutrition maternelle. Ainsi, nous pouvons émettre l'hypothèse que la malnutrition maternelle durant la période périnatale pourrait exacerber la progression de la MA et ainsi constituer un nouveau facteur de risque durant cette fenêtre critique pour le cerveau. Les travaux étayant cette hypothèse seront présentés dans le chapitre 2.

Chapitre 2 : Effets de la malnutrition maternelle dans la maladie d'Alzheimer

1. La maladie d'Alzheimer

1.1. Définition

Avec le vieillissement de la population et l'augmentation de la durée de vie de l'Homme, les maladies liées à l'âge représentent un véritable enjeu de santé publique pour la société (World Health Organization, 2019). En effet, en 2030, près d'un individu sur six sera âgé de plus de 60 ans, soit près d'1,4 milliards de personnes dans le monde selon les chiffres de l'OMS (World Health Organization, 2022). Ainsi, le nombre de démences, dont le principal facteur de risque est l'âge, croît également, touchant en 2023 plus de 55 millions de personnes, avec près de 10 millions de nouveaux cas par an, dont une majorité de femmes (Nichols et al., 2022 ; World Health Organization, 2023) (**Figure 9**). Les démences correspondent à un ensemble de maladies dégénératives qui affectent la mémoire, la pensée et la capacité à réaliser des tâches quotidiennes, de façon plus importante que lors du vieillissement normal. Parmi ces maladies, la MA constitue la démence avec la prévalence la plus élevée, représentant entre 60% et 70% des cas, et toucherait 22% des personnes âgées de plus de 50 ans (Gustavsson et al., 2023), faisant de cette maladie un des plus gros enjeux des prochaines décennies.

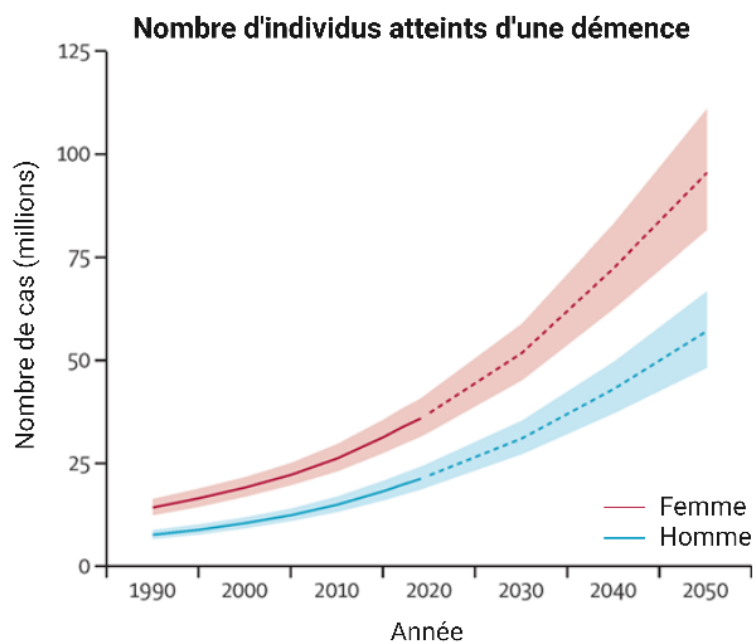


Figure 9 : Evolution et estimation du nombre d'individus atteints d'une démence dans le monde entre 1995 et 2055, tous âges confondus. A partir de 2019, les données correspondent à des estimations. Les femmes sont représentées en rouge et les hommes en bleu. Adaptée à partir de Nichols et al., 2022. Figure créée avec BioRender.com (certificat n°NY26CB7TW8).

La MA se définit comme une maladie neurodégénérative caractérisée par une atteinte progressive et irréversible du cerveau. Le symptôme clinique le mieux caractérisé est la perte de mémoire, mais la plupart des fonctions cognitives sont altérées et déclinent (troubles du langage, troubles des fonctions exécutives, perte des repères spatio-temporels...). Ces caractéristiques cliniques représentent encore à l'heure actuelle les critères diagnostics de la maladie (McKhann et al., 2011), bien que l'essor de l'imagerie fonctionnelle (imagerie par résonnance magnétique et tomographie à émission de positons au fluorodésoxyglucose) donne de nouveaux moyens de diagnostic (Oldan et al., 2021). Toutefois, ils permettent seulement d'indiquer une probabilité d'être atteint de la MA et non d'établir un diagnostic de certitude. En effet, celui-ci est possible uniquement après une observation histologique *post mortem* des tissus cérébraux du patient lors d'une autopsie, bien qu'il soit maintenant possible de les détecter par imagerie et dosage dans le liquide céphalo-rachidien (Lee et al., 2019 ; Rowley et al., 2020). Durant celle-ci, le neuropathologiste cherche à identifier les deux lésions caractéristiques de la MA : les dépôts amyloïdes extracellulaires constitués d'agrégats de peptides amyloïdes bêta ($A\beta$) (Reiss et al., 2018) et la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) caractérisée par l'accumulation intraneuronale de protéines Tau hyper- et anormalement phosphorylées (Scheltens et al., 2021 ; Wang & Mandelkow, 2016). En lien étroit avec ces deux lésions, la neuroinflammation joue un rôle crucial dans le développement de la MA (Heneka et al., 2015). Ces lésions conduisent à l'altération et à la dégénérescence progressive des synapses et des neurones, à l'atrophie cérébrale et *in fine* aux troubles cognitifs (Schäfer et al., 2021) (Figure 10).

1.2. Etiologie

Depuis la description des premiers cas de la MA en 1906 par le Dr. Alois Alzheimer, de nombreuses équipes se sont intéressées à son étiologie (Bondi et al., 2017). La MA existe sous

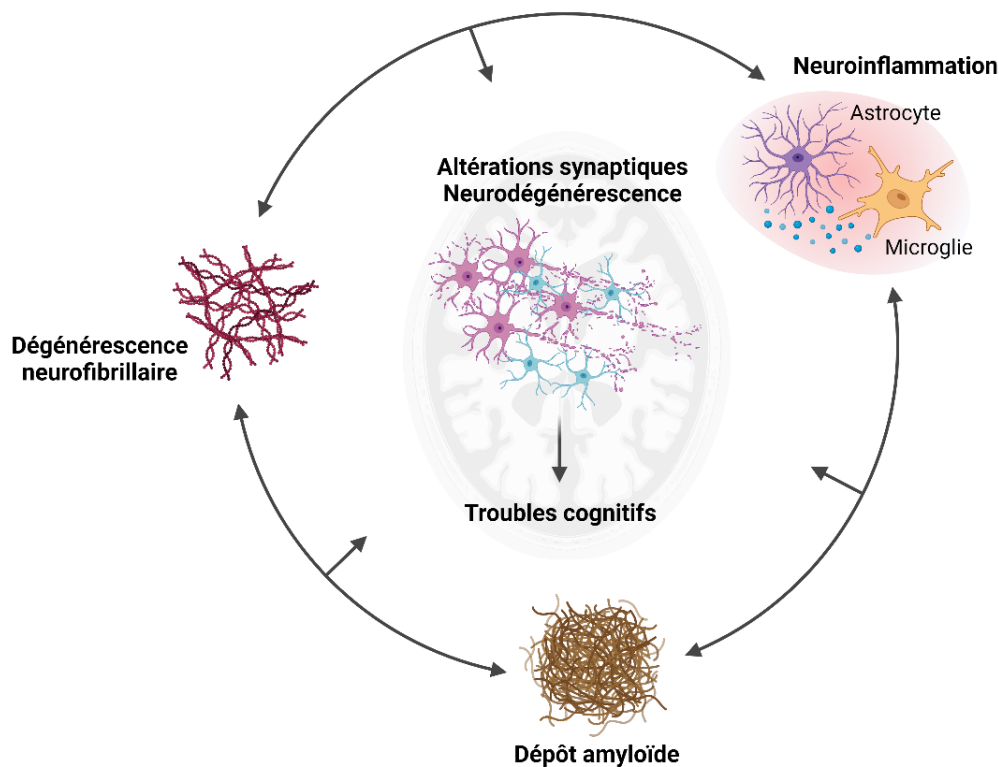


Figure 10 : Représentation simplifiée des lésions de la maladie d'Alzheimer. La dégénérescence neurofibrillaire (agrégat intraneuronale de protéines Tau), les dépôts amyloïdes (agrégats extracellulaires de peptides amyloïdes bêta) forment les deux lésions principales de la maladie d'Alzheimer, auxquelles il est communément ajouté la neuroinflammation comme troisième lésion. Ces trois lésions interagissent entre-elles, formant un cercle vicieux, menant à des altérations synaptiques, à la neurodégénérescence (atrophie cérébrale) et aux troubles cognitifs. Figure créée avec BioRender.com (certificat n° YC26CB7TYS).

deux formes : une forme familiale et une forme sporadique. La forme familiale est liée à des mutations autosomiques dominantes dans trois gènes liés au métabolisme du peptide A β : le *précurseur du peptide amyloïde (APP)*, la *préséniline 1 (PSEN1)* et la *préséniline 2 (PSEN2)*. La plupart de ces mutations augmentent la toxicité du peptide A β . Ces formes génétiques, dont la pénétrance est complète à 65 ans, sont très rares et représentent moins de 1% des cas (Bateman et al., 2011). La forme sporadique concerne l'écrasante majorité des patients atteints de la MA. Cette forme d'origine multifactorielle est le résultat d'une interaction entre des facteurs de risque génétiques et environnementaux (Armstrong, 2019 ; Reitz et al., 2011). Il est intéressant de noter que ces deux formes présentent une symptomatologie et une pathophysiologie similaires. L'âge d'apparition des symptômes constitue la différence majeure, avec un début avant 60 ans pour les formes familiales et après 60 ans pour les formes sporadiques, d'où les noms respectifs de MA avec début précoce et tardif (Bateman et al., 2011).

1.2.1. Facteurs de risque génétiques

L'étude de jumeaux a permis de montrer que le risque de développer la MA est attribuable et dépendant à 60-80% de facteurs génétiques héréditaires (Scheltens et al., 2021). Le principal facteur de risque génétique est le variant $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E (APOE- $\epsilon 4$), un facteur impliqué

dans le métabolisme des lipides, augmentant par 3 à 4 fois le risque de développer la MA, en particulier chez les femmes (Neu et al., 2017). De nombreuses études d'association génétique à grande échelle (GWAS) ont permis d'identifier près de 72 loci à risque, dont une majorité sont impliquées dans les processus inflammatoires et en lien avec les voies liées à la DNF et au peptide A β (Bellenguez et al., 2022 ; Guerreiro et al., 2013 ; Karch & Goate, 2015) (**Figure 11**).

1.2.2. Facteurs de risque environnementaux

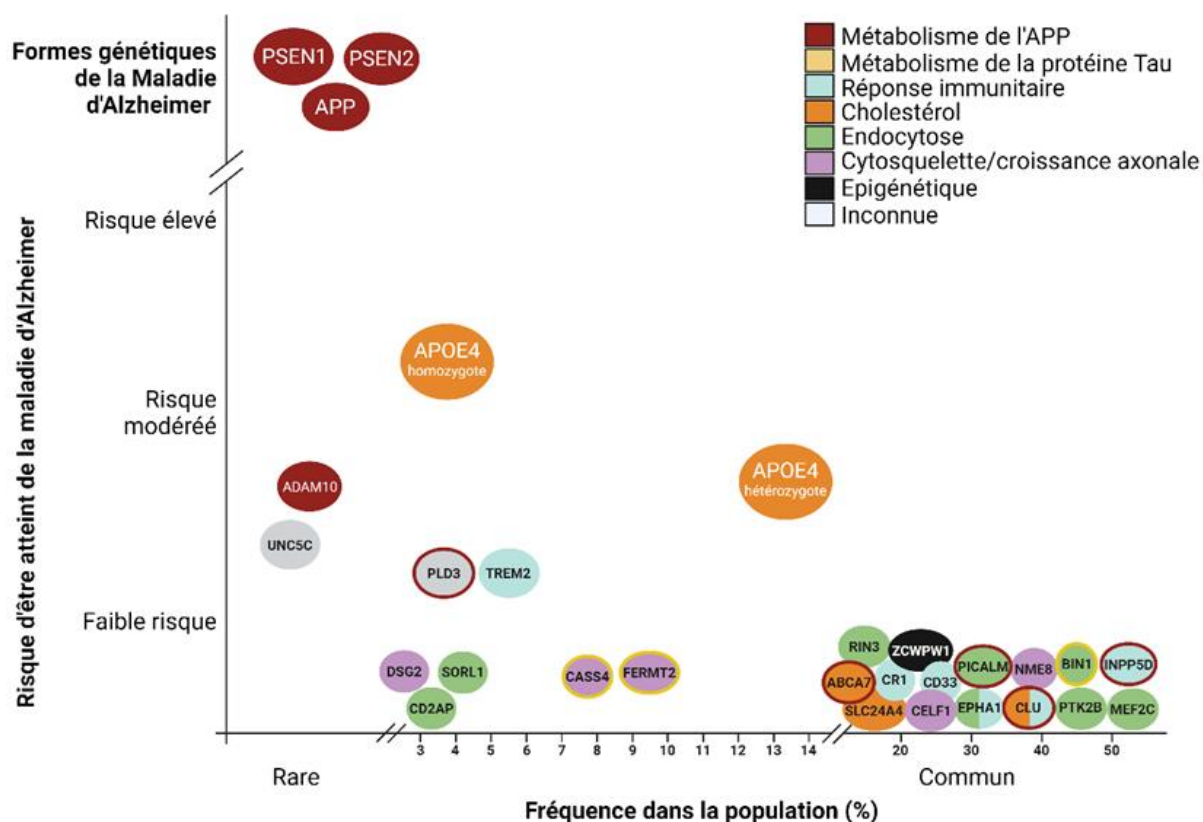


Figure 11 : Principaux variants génétiques contribuant au risque de développer la maladie d'Alzheimer. Les couleurs à l'intérieur des cercles correspondent aux fonctions clés de chaque gène (voir légende). Les gènes qui sont connus pour affecter le métabolisme de l'APP sont entourés en rouge et ceux connus pour affecter le métabolisme de la protéine Tau sont entourés en jaune. Lorsqu'il y a deux couleurs, le gène joue un rôle dans les deux fonctions biologiques associées aux couleurs. Adaptée à partir de Guerreiro et al., 2013 ; Scheltens et al., 2016 ; Karch & Goate, 2015. Figure créée avec BioRender.com (certificat n°HZ26CB7U1R).

En plus de ces facteurs de prédisposition génétiques, de nombreux facteurs de risque environnementaux contribuent à augmenter le risque de développer la MA, dont le principal est l'âge. En effet, la majorité des personnes atteintes de la forme sporadique de la MA sont âgées de plus de 65 ans. Aux Etats-Unis, la prévalence pour les personnes âgées de plus de 95 ans de développer la MA atteint près de 50% (Hou et al., 2019). En ce sens, les femmes ayant une espérance de vie plus élevée, elles sont également plus à risque de développer la maladie (Fisher et al., 2018). Aux Etats-Unis elles représentent près de 70% des cas. De plus, des études indiquent que la progression de la maladie est accélérée chez les femmes avec une altération de la mémoire

plus importante que les hommes après une même période post-diagnostique (Gale et al., 2016 ; Lin et al., 2015). Outre la longévité accrue, cette différence sexuelle aurait des origines biologiques impliquant les hormones sexuelles, les structures cérébrales dimorphiques, des différences dans la réponse et l'adaptation au stress et des facteurs génétiques (Fisher et al., 2018). Par ailleurs, d'autres études ont rapporté que les troubles métaboliques et cardiovasculaires représentent des facteurs de risque importants de la MA (Armstrong, 2019 ; Reitz et al., 2011). En effet, des études épidémiologiques ont montré qu'une hypertension chez les personnes âgées d'une quarantaine d'années a un effet négatif sur les fonctions cognitives et augmente le risque de développer la MA des années plus tard (Tini et al., 2020). A l'opposé, l'application d'un traitement anti-hypertensif réduit l'incidence de développer une démence chez les populations âgées, suggérant une relation forte entre les troubles cardiovasculaires et la MA (Tan et al., 2018). Au niveau métabolique, une récente méta-analyse regroupant 18 études épidémiologiques indique que les personnes ayant une altération du métabolisme du glucose ou atteintes d'un diabète de type 2 (DT2) ont un risque accru de développer la MA (Athanasaki et al., 2022). La relation inverse est également vraie puisque le risque de développer un DT2 et des altérations du métabolisme glucidique chez les personnes atteintes de la MA augmente, révélant une relation mutuelle et des voies communes (Bucht et al., 1983 ; Craft et al., 1992, 1998 ; Gratuze et al., 2018 ; Marciniak et al., 2017 ; Matsuzaki et al., 2010). Une autre méta-analyse s'intéressant aux relations entre l'obésité et la MA révèle que les personnes en surpoids (IMC supérieur à 25) ont 1,35 fois plus de risque de développer la MA (Anstey et al., 2011). Ainsi, ces études épidémiologiques, appuyées par de nombreux travaux expérimentaux, ont conduit les chercheurs à dénommer la MA comme un « diabète de type 3 », qui fait référence à l'insulino-résistance observée dans le cerveau des patients atteints de la MA (de la Monte, 2014 ; de la Monte et al., 2018 ; Nguyen et al., 2020 ; Talbot et al., 2012). Outre ces nombreux facteurs environnementaux de prédisposition, il ne faut pas oublier qu'il existe également des facteurs de protection et que c'est la balance entre les deux qui augmente ou limite le risque de développer la MA. Parmi eux, figurent l'activité physique (Iso-Markku et al., 2022 ; Jia et al., 2019), la consommation d'un régime méditerranéen (Agarwal et al., 2023) ou encore la consommation modérée de caféine (Arendash et al., 2006, 2009 ; Eskelinen et al., 2009 ; Flaten et al., 2014 ; Laurent et al., 2014 ; Polito et al., 2018).

Dans le premier chapitre de cette introduction, nous avons détaillé de nombreuses études épidémiologiques et expérimentales indiquant qu'une perturbation environnementale durant la période périnatale, en particulier une malnutrition maternelle, peut prédisposer à des maladies métaboliques et à des troubles cognitifs à l'âge adulte, mettant en jeu une altération de l'hippocampe (structure altérée dans la MA et jouant un rôle essentiel dans les processus cognitifs). Par ailleurs, comme indiqué ci-dessus, les troubles métaboliques constituent un facteur de risque majeur de la MA et les troubles cognitifs un symptôme clinique clé de cette maladie.

Mises ensemble, ces données semblent indiquer qu'une malnutrition maternelle durant la période périnatale pourrait sensibiliser et augmenter le risque de développer la MA, et/ou exacerber son évolution. Dans les prochaines sections, nous tâcherons d'identifier si les lésions amyloïdes, Tau et la neuroinflammation caractéristiques de la MA sont sensibles à une malnutrition maternelle ou à d'autres stress environnementaux maternels.

2. La pathologie amyloïde est-elle sensible à une perturbation de l'environnement maternel ?

2.1. Description du gène et de la protéine précurseur du peptide amyloïde

Le peptide A β correspond à un petit fragment de 4 KDa produit à l'issue du clivage séquentiel de l'APP (Kang et al., 1987). Le gène *APP* est localisé sur le chromosome 21q21.3 chez l'Homme (Goldgaber et al., 1987 ; Tanzi et al., 1987) et est constitué de 18 exons soumis à un épissage alternatif des exons 2, 7, 8 et 15, donnant lieu à de nombreuses isoformes dont les 3 principales ont une taille comprise entre 695 et 770 acides aminés (APP695, APP751 et APP770) (Masi et al., 2023; Sandbrink et al., 1996) (**Figure 12**). L'isoforme la plus abondante est l'APP695 qui est produite principalement par les neurones, à l'inverse des isoformes APP751 et APP770 qui sont surtout exprimées dans les cellules périphériques et les plaquettes. La majorité des isoformes ont une masse moléculaire d'environ 110 à 135 KDa (Selkoe et al., 1988) et sont constituées d'un domaine transmembranaire, d'un large domaine N-terminal extracellulaire glycosylé et d'un

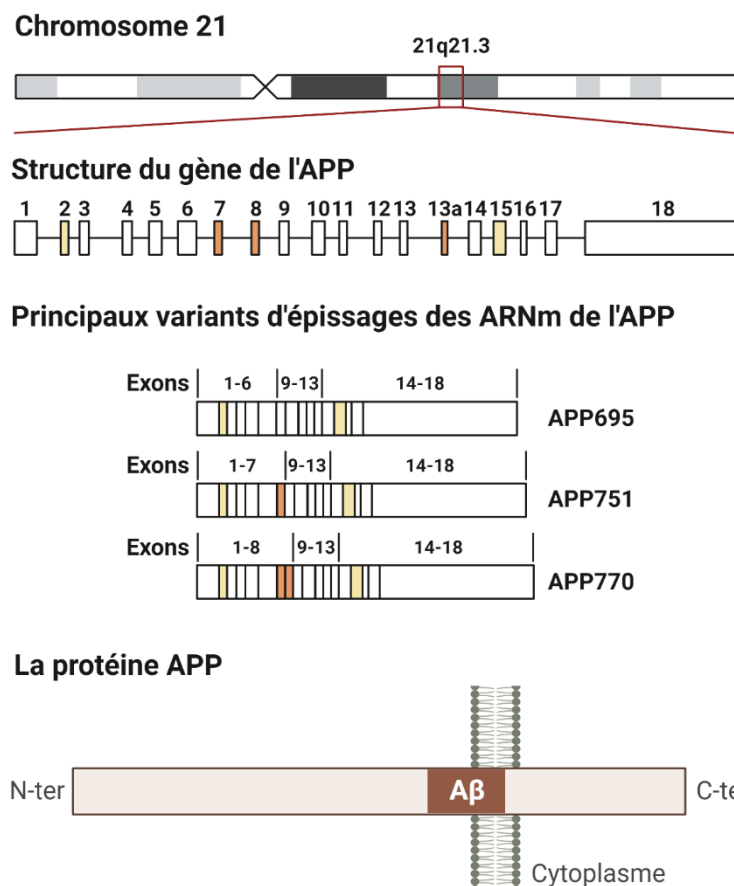


Figure 12 : Structure du gène, de l'ARNm et de la protéine précurseur du peptide amyloïde (APP). Le gène APP est situé sur le chromosome 21 en position 21q21.3 et comporte 18 exons. L'épissage alternatif des exons 7 et 8 (colorés en orange) conduit à l'expression des principales isoformes (l'APP695, l'APP751 et l'APP770), tandis que l'épissage des exons 2 et 15 (colorés en jaune) génère respectivement l'APP639 et la L-APP. La protéine APP est localisée à la membrane plasmique et contient le peptide amyloïde bêta (A β) situé entre la région N-terminale et la membrane plasmique. Adaptée à partir de Masi et al., 2023. Figure créée avec BioRender.com (certificat n°KW26CB7U4I).

domaine C-terminal cytoplasmique plus court (Chen et al., 2017). Le peptide A β se situe entre la partie N-terminale et le domaine transmembranaire (**Figure 12**). Il est à noter que les 3 isoformes majoritaires contiennent le peptide A β et peuvent donc le libérer suite au clivage séquentiel (Zheng & Koo, 2006).

2.2. Clivages du précurseur du peptide amyloïde

La protéine APP est principalement connue pour son rôle de précurseur du peptide A β . Afin de produire ce petit fragment de 39 à 43 acides aminés, 3 protéases, l'alpha- la bêta- et la gamma-sécrétase (α -, β -, γ -sécrétase), sont mises en jeu dans les deux voies principales menant à sa formation : la voie non-canonique amyloïdogénique et la voie canonique non-amyloïdogénique, chacune représentant, respectivement, 10% et 90% des processus de protéolyse dans les conditions physiologiques (Penke et al., 2017) (**Figure 13**).

La voie amyloïdogénique débute par le clivage de l'APP par la β -sécrétase BACE1 (pour « enzyme 1 de clivage de l'APP sur le site bêta ») au niveau de son domaine extracellulaire, produisant une partie N-terminale soluble (sAPP β) tandis que le large fragment C-terminal de 99 acides aminés (CTF β ou C99) reste fixé à la membrane. Dans les formes précoces de la MA, deux mutations peuvent être retrouvées dans le gène codant BACE1, lesquelles augmentent l'activité

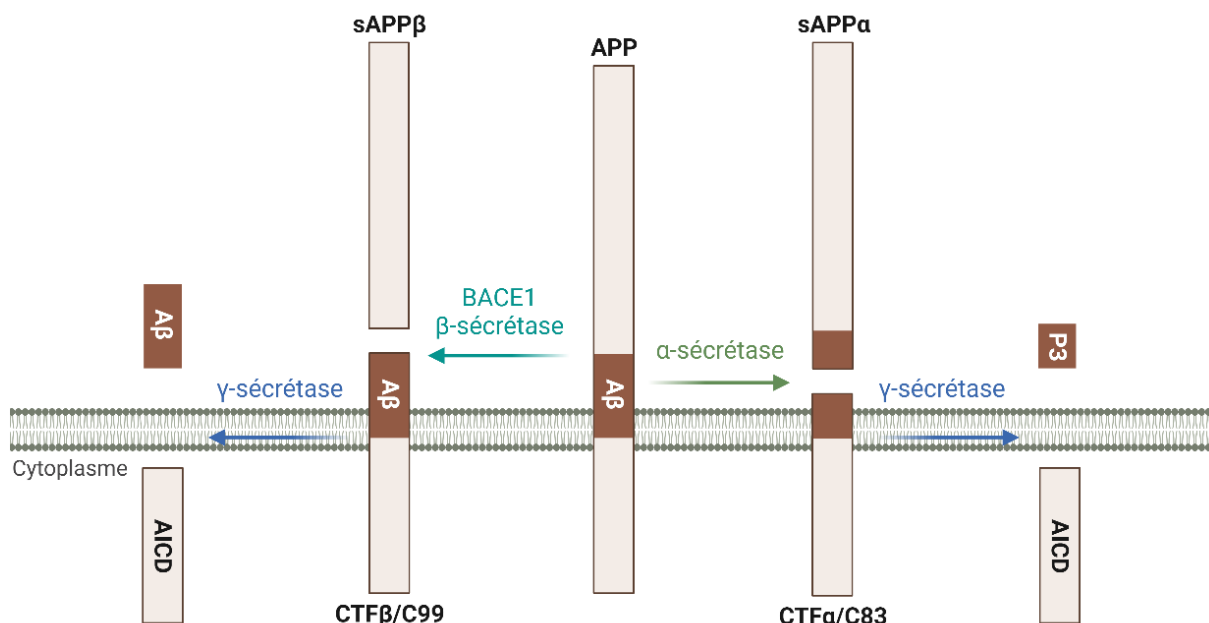


Figure 13 : Métabolisme du précurseur du peptide amyloïde (APP). Le clivage séquentiel de l'APP par l'enzyme 1 de clivage de l'APP sur le site bêta (BACE1, β -sécrétase) et la γ -sécrétase permet, respectivement, la production du fragment soluble sAPP β et du fragment c-terminal de 99 acides aminés (CTF β /C99), et du domaine intracellulaire de l'APP (AICD) et du peptide amyloïde bêta (A β), formant ainsi la voie amyloïdogénique. Le clivage séquentiel de l'APP par l' α -sécrétase et la γ -sécrétase permet, respectivement, la production du fragment soluble sAPP α et du fragment c-terminal de 83 acides aminés (CTF α /C83), et de l'AICD et du fragment P3, formant ainsi la voie non-amyloïdogénique. Figure créée avec BioRender.com (certificat n°SB26CB7U77).

protéolytique de l'enzyme (Di Fede et al., 2009 ; Mullan et al., 1992). De plus, une activité enzymatique plus élevée a été décrite dans le cerveau des patients atteints de la forme tardive de la MA (Hampel, Vassar, et al., 2021). A l'issue de ce premier clivage, le fragment CTF- β est clivé par la γ -sécrétase permettant la libération du peptide A β dans l'espace extracellulaire et la production du domaine intracellulaire de l'APP (AICD) dans le cytoplasme. Il est important de mentionner que le clivage peut avoir lieu sur différents sites, générant des formes longues d'A β (principalement A β 42) et des formes courtes (A β 40) (Castro et al., 2019 ; Wolfe, 2019). La γ -sécrétase forme un hétérotétramère constitué de plusieurs sous-unités protéiques : le domaine catalytique représenté par PSEN1 et PSEN2, ainsi qu'un domaine permettant la stabilisation de la protéine et un domaine régulateur formés, respectivement, par la nicastrine et l'APH1 (en anglais « anterior pharynx-defective 1 »), et PEN-2 (en anglais « presenilin enhancer 2 »). Dans les formes génétiques de la MA, de nombreuses mutations autosomiques dominantes ont été décrites dans les gènes codant pour PSEN1 et PSEN2 (Mullan et al., 1992 ; Schellenberg et al., 1992 ; St George-Hyslop et al., 1992). Ces mutations conduisent généralement à une perte de fonctions, limitant l'activité de l'enzyme, mais augmentant la toxicité des peptides A β produits (Bateman et al., 2011).

La voie non-amyloïdogénique, voie principale de la protéolyse de l'APP, débute par le clivage de l'APP dans la région extracellulaire N-terminale par l' α -sécrétase, produisant un fragment N-terminal soluble (sAPP α) et un fragment C-terminal rattaché à la membrane de 83 acides aminés (CTF α ou C83). Le site de clivage de l' α -sécrétase étant situé au niveau juxtamembranaire dans la région du peptide A β , l'action de l'enzyme neutralise la génération du peptide. Des études *in vitro* et *in vivo* ont permis de montrer que la protéine ADAM10 est la principale protéase avec une action α -sécrétase responsable du clivage de l'APP (Feng et al., 2017 ; Kuhn et al., 2010). De la même façon que dans la voie amyloïdogénique, la γ -sécrétase clive le fragment CTF α , libérant le fragment P3 dans le milieu extracellulaire et l'AICD dans le cytoplasme (Hampel, Vassar, et al., 2021).

Pour finir, il semble important d'indiquer que cette description est une vue simplifiée et que des études plus récentes ont mis en évidence l'implication d'autres protéases (η -sécrétase, δ -sécrétase) capables de cliver l'APP et ses fragments produisant alors de nouveaux fragments encore mal caractérisés (Andrew et al., 2016).

2.3. Effets d'une modification périnatale de l'environnement sur les fonctions physiologiques du précurseur du peptide amyloïde et de ses fragments

L'APP est une protéine transmembranaire de type 1 impliquée à tous les stades de la vie dans de nombreux processus biologiques. En effet, il a été montré que l'APP est exprimée dès les stades embryonnaires et que les souris doubles mutantes APP^{-/-} et APPL2^{-/-} (pour « APP-like 2 ») ou triples mutantes APP^{-/-}, APPL1^{-/-} et APPL2^{-/-} ne sont pas viables et décèdent peu après la naissance, suggérant que l'APP est une protéine essentielle au développement (Heber et al., 2000 ; Salbaum

& Ruddle, 1994). Il s'avère que les souris simples mutantes survivent, révélant un mécanisme de compensation entre les 3 formes d'APP. L'APP a une capacité d'interaction avec de nombreux acteurs protéiques, faisant d'elle une molécule d'adhésion cellulaire. En effet, son large domaine extracellulaire est capable de s'associer avec les protéines de la matrice extracellulaire (MEC) et avec d'autres protéines d'adhésion cellulaire en *cis/trans*, tandis que son domaine cytoplasmique peut se lier avec des protéines du cytosquelette (Sosa et al., 2017). Il est intéressant de noter que l'APP se trouve enrichie au niveau des épines dendritiques et des cônes de croissance, lui permettant de réguler la guidance axonale, la croissance des neurites et la synaptogenèse (Chau et al., 2023 ; Mesa et al., 2023). Son expression est d'autant plus augmentée et enrichie au niveau des épines dendritiques durant la synaptogenèse. De plus, celle-ci se localise à la fois sur la membrane pré- et post-synaptique, permettant la formation d'un dimère et l'interaction avec d'autres molécules d'adhésion synaptiques, ce qui est nécessaire à la formation des synapses (Sosa et al., 2017). En plus du rôle de la forme entière de l'APP, les fragments solubles sAPP sont également impliqués dans la LTP et la plasticité synaptique, notamment en se liant aux récepteurs gabaergiques (Hick et al., 2015 ; Rice et al., 2019). Par ailleurs, il a aussi été montré que l'APP joue un rôle important durant la neurogenèse, y compris chez l'adulte (Caillé et al., 2004), en participant à la génération de nouveaux neurones, à leur différenciation et à leur migration. Par exemple, l'APP est capable de réguler finement la neurogenèse en l'augmentant ou en l'inhibant. Tandis que son fragment cytoplasmique AICD inhiberait la neurogenèse en régulant des gènes impliqués dans ce processus, le fragment extracellulaire soluble sAPP α favoriserait la neurogenèse en augmentant la prolifération des cellules souches neurales au niveau de la SGZ du gyrus denté (Z. Zhou et al., 2011).

Le peptide A β lui-même joue des rôles dans les conditions physiologiques. En effet, les monomères d'A β sont impliqués dans la neurotransmission en régulant la balance excitation/inhibition et le trafic vésiculaire synaptique et ainsi la plasticité synaptique (Hempel, Hardy, et al., 2021 ; Rice et al., 2019). Il participe également à la régulation de la neurogenèse en agissant sur la voie liée au facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) (Moreno-Jiménez et al., 2019).

Ainsi, l'APP et ses fragments sont impliqués dans de nombreuses fonctions biologiques importantes pour la formation, l'architecture et le bon fonctionnement du cerveau, notamment durant la période neurodéveloppementale. Ainsi, une modification de la quantité d'APP et/ou de ses fragments par des facteurs environnementaux, notamment durant la période périnatale, pourrait s'avérer délétère, et ce même dans des modèles animaux non-transgéniques. En ce sens, différentes études ont montré que des perturbations de l'environnement durant la période périnatale peuvent modifier l'expression de l'APP, ce qui est associé à des troubles à long terme

(pour revue voir Gauvrit et al., 2022). Par exemple, une équipe de chercheurs a exposé des jeunes primates femelles de P0 à P400 au plomb, lequel est retrouvé en grande quantité dans l'air dans les pays développés (Wu et al., 2008). Elle a pu montrer que l'exposition précoce au plomb augmente l'expression d'APP, la quantité de peptides A β et de plaques amyloïdes au niveau du cortex frontal chez les animaux âgés de 23 ans. De plus, une autre étude chez la souris indique que l'exposition au plomb durant la période post-natale (4 à 12 semaines post-natales) augmente la quantité de peptides A β 40 au niveau cortical chez les descendants mâles, ce qui est associé à une altération de la mémoire (Zhang et al., 2017). Chez la souris, l'exposition précoce à un autre agent chimique retrouvé dans les plastiques, le bisphénol A (BPA) connu pour être un perturbateur endocrinien, augmente également le niveau d'APP cérébral, ce qui est associé à des altérations synaptiques et des troubles cognitifs (Fang et al., 2016 ; Tian et al., 2010 ; Xu et al., 2010). En utilisant un autre paradigme chez le cochon, l'asphyxie périnatale responsable d'altérations neurologiques (Gillam-Krakauer & Gowen Jr, 2023), il a été montré que celle-ci diminue la quantité de peptides A β 42 dans le liquide cébrospinal (Benterud et al., 2015), pouvant être le reflet d'une accumulation des peptides dans le cerveau, ce qui n'a pas été exploré. Par ailleurs, l'application d'un régime maternel HF durant la période périnatale chez la souris augmente le niveau de peptides A β au niveau vasculaire chez les descendants mâles, ce qui est associé à des modifications de l'environnement neurovasculaire dans le cerveau des souris adultes. Cet effet a été confirmé chez les humains présentant une hypercholestérolémie (Hawkes et al., 2015).

Ainsi, ces quelques études suggèrent qu'une perturbation durant la période périnatale, notamment durant la lactation, peut modifier l'expression et le métabolisme de l'APP, ce qui peut avoir des répercussions à long terme, en accord avec les fonctions clés de l'APP durant le neurodéveloppement et à l'âge adulte. Par ailleurs, si une altération périnatale peut augmenter le niveau d'A β , il semble possible que cela puisse affecter non seulement ses fonctions physiologiques mais aussi conduire à des fonctions pathologiques comme celles retrouvées dans la MA.

2.4. Effets d'une altération environnementale maternelle sur les fonctions pathologiques du peptide bêta amyloïde

Selon l'hypothèse de la cascade amyloïde, l'agrégation des peptides amyloïdes sous forme de plaques séniles serait le premier événement conduisant à la neurotoxicité et à la MA, avant même le développement de la DNF (Ricciarelli & Fedele, 2017; Selkoe & Hardy, 2016), quoique cette théorie soit débattue (Kepp et al., 2023; Morris et al., 2014). Cette agrégation serait d'origine multiple, bien qu'actuellement aucun travail a clairement identifié l'élément déclencheur. Premièrement, le taux de peptides A β est finement régulé dans les conditions physiologiques par différents mécanismes d'élimination et de production. En effet, différentes protéases [protéase

pré-séquence (PREP), cathepsine B, néprilysine...] sont capables de cliver le peptide A β afin de produire de nouveaux fragments sans effet neurotoxique (Iwata et al., 2001 ; King et al., 2014 ; Mueller-Steiner et al., 2006). Egalement, d'autres enzymes comme l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE) ou encore l'enzyme de dégradation de l'insuline (IDE) sont impliquées dans la dégradation du peptide A β (Baranello et al., 2015). Par ailleurs, outre ces voies de protéolyse, l'élimination du peptide A β peut se faire grâce à son interaction avec des récepteurs permettant son passage dans la circulation systémique via la barrière hémato-encéphalique (BHE) ou un adressage aux lysosomes (Sun et al., 2015). Ainsi, l'altération de ces voies d'élimination dans la MA conduit à une augmentation de la quantité de monomères d'A β susceptibles de s'agréger. En parallèle, une augmentation de la quantité de formes longues A β 42 conduisant à une augmentation du ratio A β 42/A β 40 est retrouvée dans le cerveau des patients atteints de la MA. Cette forme insoluble a une capacité d'agrégation augmentée. Ainsi, les modifications des formes et de la quantité de peptides A β vont conduire à un phénomène de nucléation : les monomères d'A β s'assemblent pour former des dimères, des trimères, des oligomères solubles, puis des fibrilles et enfin des agrégats appelés plaques séniles. A ce dernier stade, les processus de dégradation ne sont plus capables d'éliminer les peptides A β (Hampel, Hardy, et al., 2021). Il est important de noter que le développement des plaques séniles dans le cerveau des patients atteints de la MA suit une progression spatio-temporelle stéréotypée, qui a été caractérisée par les stades de Thal (Thal et al., 2000). Celle-ci démarre dans le néocortex avant d'atteindre les régions allocorticales, puis les noyaux diencephaliques, le striatum et les noyaux cholinergiques, et enfin le tronc cérébral, s'étendant ainsi dans l'ensemble du cerveau (Thal et al., 2002).

De nombreuses fonctions toxiques ont été découvertes concernant les formes agrégées des peptides A β . Il est intéressant de constater que ce sont les formes oligomériques qui ont été décrites comme les plus toxiques. Outre la perte des fonctions physiologiques des peptides A β , ces derniers présentent également des gains de fonction. Des travaux rapportent qu'ils altèrent la synapse en conduisant à sa dégradation (perte synaptique) mais aussi en diminuant sa fonctionnalité (LTP) (Tzioras et al., 2023). Il a également été indiqué que les plaques séniles augmentent le stress oxydatif et la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) au niveau mitochondrial, ce qui est délétère pour l'environnement et la survie cellulaire (Sun et al., 2015). Par ailleurs, les peptides A β sont capables de participer à la mise en place d'une neuroinflammation chronique en activant les astrocytes et la microglie, qui adoptent un phénotype pro-inflammatoire délétère pour la survie des neurones (Heneka et al., 2015).

Nous avons précédemment montré dans la section 2.3. que plusieurs travaux indiquent qu'une perturbation environnementale durant la période périnatale augmente le niveau d'APP et de ses

fragments chez la descendance dans des modèles non-transgéniques. En ce sens, il semble possible qu'une telle altération puisse avoir des effets similaires dans un contexte pathologique comme la MA, et ainsi augmenter la pathologie amyloïde et sa neurotoxicité. Plusieurs équipes ont tenté de répondre à cette question en utilisant le modèle transgénique murin APPswe/PSEN1dE9, qui développe une pathologie amyloïde progressive à partir de 6 mois associée à une neuroinflammation, une altération synaptique et des troubles de la mémoire (Hulshof et al., 2022 ; Jankowsky et al., 2001, 2004 ; Kamphuis et al., 2012 ; Ruan et al., 2009 ; Viana da Silva et al., 2016). Ainsi, il a été montré qu'un stress de contention chronique durant la gestation induit des effets dimorphiques chez la descendance avec une altération de la mémoire spatiale chez les mâles, tandis que les femelles présentent une amélioration de celle-ci associée à une diminution de plaques amyloïdes dans l'hippocampe (Sierksma et al., 2013). Par ailleurs, en utilisant le même modèle murin, la séparation maternelle répétée durant la lactation, induisant un stress majeur pour la mère et son petit, augmente les plaques séniles dans le cortex et l'hippocampe chez les descendants à 9 mois, ce qui est associé à une diminution de la mémoire et une altération des neurones cholinergiques (Hui et al., 2017). Egalement, un autre type de stress maternel durant la lactation, consistant à limiter la nidification, modifie le protéome synaptique chez les descendants APPswe/PSEN1dE9 âgés de 10 mois (Kotah et al., 2023). A l'inverse, la manipulation douce et répétée des descendants durant la lactation, afin de réduire leur stress, suffit à diminuer la quantité de plaques amyloïdes dans l'hippocampe et à limiter le déclin cognitif à 11 mois (Lesuis et al., 2018). Ces travaux semblent indiquer que la lactation serait une période particulièrement sensible aux changements environnementaux, ce qui est en accord avec la chronologie de développement du cerveau de souris. Par ailleurs, une équipe a analysé les conséquences d'un régime maternel HF débutant avant la gestation et se terminant à l'issue de la lactation dans un autre modèle amyloïde, les souris Tg2576 (Hsiao et al., 1996). Elle a observé une augmentation de la quantité de peptides A β solubles et agrégés dans l'hippocampe chez les descendants à 11 mois (Nizari et al., 2016). Une autre équipe utilisant un autre modèle murin mimant les deux lésions de la MA, les souris 3xTgAD (Oddo et al., 2003), confirme ces résultats en montrant qu'un régime maternel HF durant cette période périnatale augmente la pathologie amyloïde, les altérations synaptiques et conduit à un déclin cognitif plus précoce chez les descendants adultes. Il est intéressant de noter que cela est associé à des modifications épigénétiques retrouvées dans les gènes liés à la pathogenèse de la MA (Natale et al., 2022). Toutefois, à l'inverse, l'application d'un régime maternel HF durant la gestation dans ce même modèle murin diminue la charge amyloïde associée à une diminution du déclin cognitif chez les descendants à 12 mois (Di Meco et al., 2021). De la même façon que précédemment, ces deux travaux semblent identifier la lactation comme la période la plus vulnérable aux effets délétères du stress maternel (y compris la malnutrition maternelle), et l'hippocampe comme une structure particulièrement sensible aux

perturbations précoces. Il est également intéressant de noter qu'une seule étude a véritablement étudié l'impact du sexe, permettant de déceler un effet dimorphique et mettant en évidence l'importance d'analyser les deux sexes simultanément.

3. La pathologie Tau est-elle sensible à une perturbation de l'environnement maternel ?

3.1. Description du gène et de la protéine Tau

La DNF est principalement constituée d'agrégats de la protéine Tau hyper- et anormalement phosphorylée. La protéine Tau, majoritairement exprimée dans les neurones, est codée par le gène *MAPT* (pour protéine Tau associée aux microtubules) localisé sur le chromosome 17q21.31 chez l'Homme (Neve et al., 1986). Le gène *MAPT* contient 16 exons soumis à un épissage alternatif des exons 2, 3 et 10, donnant lieu à 6 isoformes chez l'adulte. Les exons 4a, 6 et 8 n'ont jamais été identifiés dans l'ARNm du cerveau humain, bien qu'ils soient exprimés en périphérie (Bodea et al., 2016 ; Wang & Mandelkow, 2016). L'exon 2 est trouvé soit en l'absence de l'exon 3 (forme 1N, « N » pour insert N-terminal), soit avec l'exon 3 (forme 2N), soit est épissé au même titre que l'exon 3 (forme 0N). L'inclusion ou non de l'exon 10, codant pour un des 4 domaines de liaison aux microtubules (appelé « R »), donne respectivement les formes 4R et les formes 3R (**Figure 14**). Ainsi, la taille de la protéine Tau humaine est comprise entre 352 et 441 acides aminés et son poids moléculaire varie autour de 60 KDa (Goedert et al., 1992).

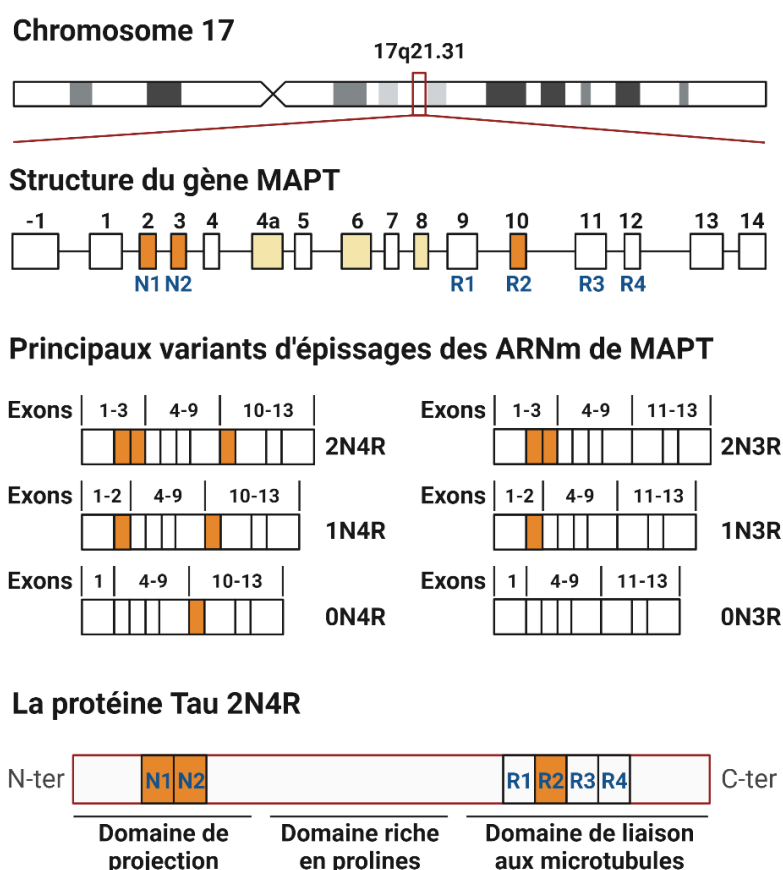


Figure 14 : Structure du gène, de l'ARNm et de la protéine Tau. Le gène *MAPT* (protéine Tau associée au microtubule) est situé sur le chromosome 17 en position 17q21.31 et comporte 16 exons. L'épissage alternatif des exons 2, 3 et 10 (colorés en orange), en plus de l'épissage constitutif des exons 4a, 6 et 8 (coloré en jaune), conduit à l'expression des 6 isoformes de la protéine Tau dans le système nerveux central, tandis que l'épissage alternatif des exons 4a, 6 et 8 génère des isoformes retrouvés en périphérie. La protéine Tau est constituée d'un domaine de projection N-terminal, d'un domaine central riche en prolines et de 4 domaines de liaison aux microtubules (R1, R2, R3 et R4) dans la partie C-terminale. Adaptée à partir de Hefti et al., 2018 ; Wang & Mandelkow, 2016. Figure créée avec BioRender.com (certificat n°DO26CB7UCB).

Sur le plan structural, la protéine Tau est constituée de deux domaines fonctionnels : un domaine de projection N-terminal acide contenant des sites de fixation à divers éléments du cytosquelette, aux mitochondries, aux vésicules, à la membrane plasmique et à d'autres facteurs protéiques ; et un domaine C-terminal basique contenant les 3 ou 4 sites de fixation aux microtubules, faisant de la protéine Tau un membre de la famille des protéines de liaison aux microtubules (MAP) (Wang & Mandelkow, 2016) (**Figure 14**). Bien que la structure de ces isoformes soit similaire entre l'Homme et la souris, il existe des différences qu'il est important de mentionner. Premièrement, la partie N-terminale est plus longue de 11 acides aminés chez l'Homme, ce qui a des conséquences importantes pour les interactions protéiques. Par exemple, il a été montré que la protéine Tau interagit avec certaines protéines impliquées dans la transmission synaptique uniquement chez l'Homme par l'intermédiaire de ce motif (Stefanoska et al., 2018). Egalement, la cinétique d'expression des différentes isoformes est différente dans les deux espèces. Chez l'Homme, les formes 3R sont exprimées durant le développement tandis qu'il y a une proportion similaire des formes 3R et 4R à l'âge adulte (Hernández et al., 2020). Chez la souris, c'est également les formes 3R qui sont exprimées durant le développement, mais uniquement les formes 4R le sont à l'âge adulte (Brion et al., 1993). Toutefois, il faut noter que ceci est vrai à une exception près : les cellules souches neurales au niveau du GD (Bullmann et al., 2007) et de la zone sous-ventriculaire (SVZ) (Fuster-Matanzo et al., 2009) expriment les formes 3R chez la souris à l'âge adulte. Ainsi, ces données chez l'Homme et chez la souris suggèrent que la protéine Tau et ses différentes isoformes jouent un rôle important durant la neurodéveloppement et à l'âge adulte.

3.2. Les modifications post-traductionnelles de la protéine Tau

La protéine Tau, étant nativement dépliée (Dyson, 2011 ; Uversky, 2015), est sujette à de nombreuses modifications post-traductionnelles (MPT) : la phosphorylation (Wegmann et al., 2021), l'acétylation (Caballero et al., 2021), la méthylation (Huseby et al., 2019), la glycation (Yan et al., 1994), l'ubiquitination (Li et al., 2022), la glycosylation (Wang et al., 1996), la sumoylation (Dorval & Fraser, 2006), la nitration (Horiguchi et al., 2003), la O-GlcNAcylation (Gong et al., 2016) ou encore la troncation (Friedrich et al., 2021) (**Figure 15**). L'ensemble de ces MPT permettent de réguler finement la protéine Tau et d'augmenter sa diversité fonctionnelle dans les conditions physiologiques (Alquezar et al., 2021).

La MPT la plus abondante et la plus étudiée est la phosphorylation, consistant en l'ajout d'un groupement phosphate sur un résidu sérine (S), thréonine (T) ou tyrosine (Y). En effet, la forme la plus longue de la protéine Tau (2N4R) contient 85 sites de phosphorylations potentiels, soit près de 20% des résidus. Parmi eux, une vingtaine sont phosphorylés dans le cerveau sain et 55 dans le cerveau pathologique atteint d'une tauopathie (groupe de maladies contenant des DNF)

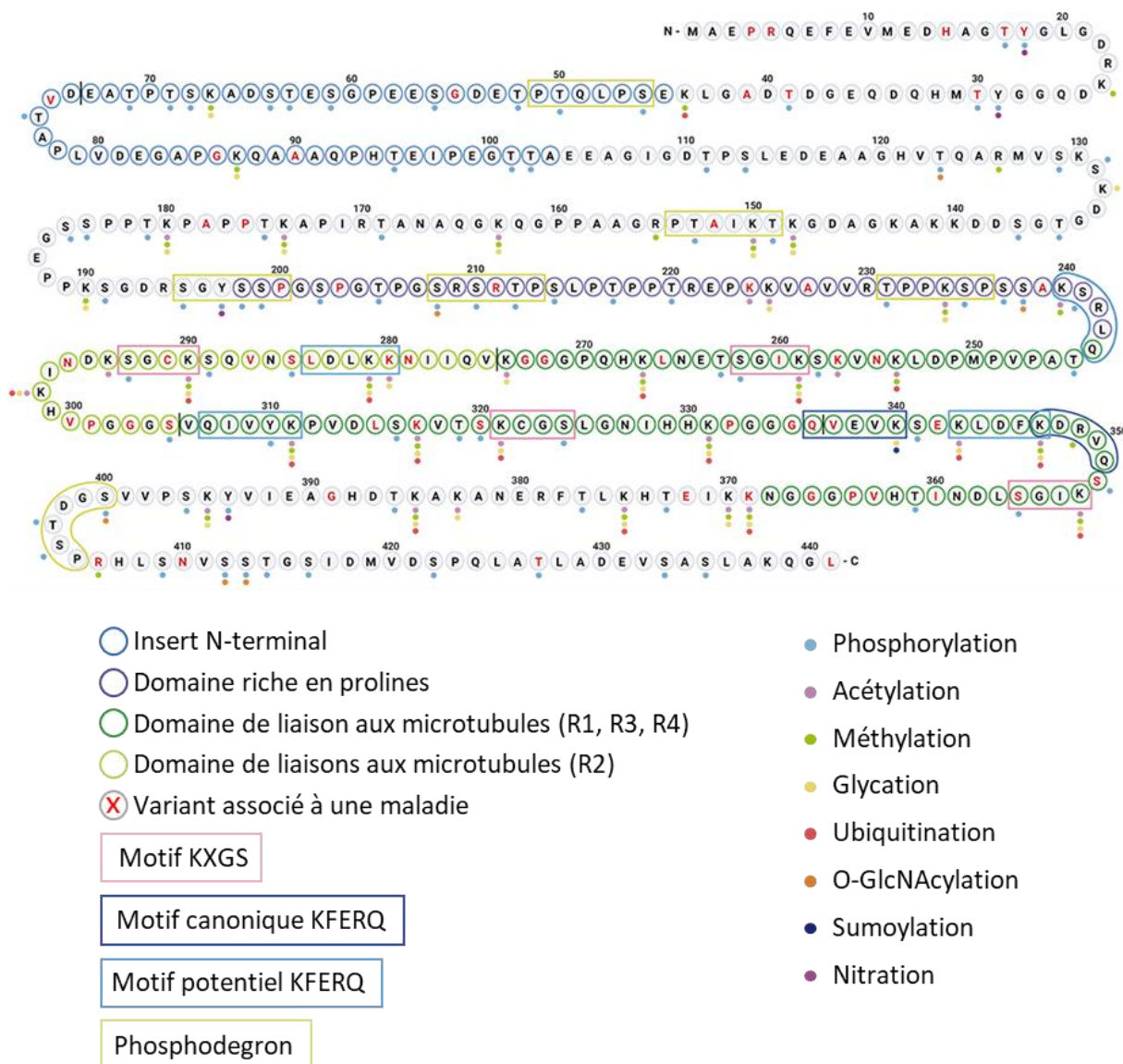


Figure 15 : Les modifications post-traductionnelles de la protéine Tau. La figure représente la chaîne polypeptidique de l'isoforme la plus longue de la protéine Tau (2N4R). Les acides aminés de l'insert N-terminal sont entourés en bleu, du domaine riche en prolines en violet, du domaine de liaison aux microtubules R1, R3, R4 en vert foncé et R2 en vert clair, et des variants associés à une maladie en gris avec une écriture rouge. Les quatre domaines de liaison aux microtubules sont séparés par des traits noirs verticaux. Les points colorés représentent les modifications post-traductionnelles : phosphorylation (bleu clair), acétylation (rose), méthylation (vert), glycation (jaune), ubiquitination (rouge), O-GlcNAcylation (orange), sumoylation (bleu foncé) et nitration (violet). La N-glycosylation est omise car aucun site spécifique n'a été identifié. Les motifs de liaison aux microtubules KXGS sont indiqués par des encadrés rose. Les motifs KFERQ canoniques (motif complet sans modification post-traductionnelle) et potentiels (motif devant être complétés par des modifications post-traductionnelles telle que la phosphorylation ou l'acétylation) sont encadrés, respectivement, en bleu foncé et bleu clair. Ils sont impliqués dans la dégradation de la protéine Tau par le système autophagie-lysosomes. Les motifs phosphodegron, lesquels contiennent des résidus sérine/thréonine dont la phosphorylation favorise l'élimination en stimulant l'ubiquitination et la dégradation par le protéasome, sont encadrés en jaune. Adaptée à partir de Alquezar et al., 2021.

(Wesseling et al., 2020). Il est intéressant de noter qu'une part importante des résidus se situe entre les régions C- et N-terminales au niveau de la région riche en prolines. Le processus de phosphorylation est finement régulé par l'action de nombreuses kinases et phosphatases

(Alquezar et al., 2021). Il existe plus de 20 kinases qui sont capables de phosphoryler la protéine Tau, lesquelles peuvent être scindées en trois groupes :

1. Les kinases dirigées par les résidus prolines : ces kinases phosphorylent la protéine Tau, principalement sur sa région centrale, sur des résidus S et T suivis d'une proline. On retrouve parmi les plus connues la kinase dépendante de la cycline 5 (CDK5) (Baumann et al., 1993 ; Kimura et al., 2014) et la glycogène synthase kinase 3 bêta (GSK3 β) (Hanger et al., 1992 ; Lauretti et al., 2020). Toutefois, cette dernière peut phosphoryler également des résidus qui ne sont pas suivis d'une proline.
2. Les kinases qui ne sont pas dirigées par les résidus prolines : ces kinases phosphorylent la protéine Tau sur les 3 résidus en fonction de leur activité enzymatique. On y retrouve une large panoplie dont les plus connues sont la kinase DYRK1A (en anglais « dual-specificity tyrosine-phosphorylated and -regulated kinase 1A ») (Woods et al., 2001), la protéine kinase A (PKA) (Jicha et al., 1999) et la protéine kinase C (PKC) (Boyce & Shea, 1997).
3. Les kinases spécifiques de la tyrosine : on y retrouve certaines kinases de la famille des Src, dont la plus connue est la kinase FYN (Lee et al., 1998, 2004).

A l'inverse, la déphosphorylation de la protéine Tau est prise en charge à 70% par une seule phosphatase, la phosphatase de type 2A (PP2A), qui est également capable d'inhiber l'activité de kinases formant une boucle de rétrocontrôle. Toutefois, les phosphatases de type 1, 2B, 2C et 5 (PP1, PP2B, PP2C et PP5) et la phosphatase PTEN (en anglais « phosphatase and tensin homolog on chromosome 10 ») sont également capables de déphosphoryler la protéine Tau (Gong et al., 1993 ; Wang & Mandelkow, 2016 ; Zhang et al., 2006). Il est intéressant d'indiquer que l'activité de PP2A est sensible à la température et qu'une baisse de celle-ci lors d'une hibernation ou d'une anesthésie diminue son activité enzymatique, augmentant ainsi la phosphorylation de la protéine Tau (Planel et al., 2007 ; Su et al., 2008).

Par ailleurs, de nombreux sites de phosphorylation sont également des sites pouvant recevoir d'autres groupements, subissant ainsi d'autres MPT comme la O-GlcNAcylation (Arnold et al., 1996 ; Bourré et al., 2018 ; Liu et al., 2004) (**Figure 15**). En ce sens, un processus de compétition s'installe. Ainsi, la protéine Tau subit une régulation hautement dynamique et complexe lui permettant d'exercer un large panel de fonctions (Alquezar et al., 2021).

3.3. Effets d'une perturbation périnatale de l'environnement maternel sur les fonctions physiologiques de la protéine Tau

La protéine Tau est une protéine pléiotrope exprimée dès le stade embryonnaire, durant lequel elle semble jouer un rôle important mais non essentiel. En effet, la délétion totale du gène *Mapt* chez les souris (souris « knock out » ou KO Tau) est viable et n'induit pas de modification

développementale majeure du SNC. Toutefois, des analyses par microscopie électronique indiquent une diminution de la densité de microtubules et de leur espacement dans les axones, bien que cela n'induisse pas de problème fonctionnel et phénotypique important. Cela serait dû à un mécanisme de compensation puisque la délétion du gène *Mapt* induit une augmentation par un facteur 2 de la protéine associée au microtubule de type 1A (MAP1A) à P7 et par un facteur de 1,3 à l'âge adulte (Fujio et al., 2007 ; Fuster-Matanzo et al., 2009 ; Harada et al., 1994 ; Ke et al., 2012 ; Takei et al., 2000). Ces observations révèlent les premières fonctions décrites de la protéine Tau, celles de stabilisatrice et de régulatrice des microtubules (Drechsel et al., 1992 ; Weingarten et al., 1975). En effet, la protéine Tau possède 4 domaines de fixation aux microtubules dans la partie C-terminale permettant de les stabiliser, mais régulant aussi leur assemblage et désassemblage et ainsi leur plasticité et leur dynamique. Grâce à cette fonction, la protéine Tau joue un rôle important dans l'axogénèse, la croissance des neurites et la formation de réseaux neuronaux au cours du développement. La régulation de ces processus a été montrée *in vitro* à partir de cultures primaires de neurones de souris KO Tau âgées de quelques jours, lesquelles présentent des défaut de maturation axonale, de migration et de connexions synaptiques (Biswas & Kalil, 2018 ; Dawson et al., 2001 ; Sapir et al., 2012 ; Sennvik et al., 2007). Ces résultats sont en accord avec la présence des formes 3R de la protéine Tau durant le développement, comme indiqué précédemment. Ces formes ont une affinité réduite pour les microtubules par rapport aux formes 4R favorisant leur dynamique, un paramètre essentiel à la croissance neuritique et axonale lors de la différenciation neuronale (Hernández et al., 2020). A la fin de la maturation, les neurones expriment les formes 4R, la quantité de protéines Tau augmente et la proportion de formes 3R diminue drastiquement (Bullmann et al., 2007 ; Fiock et al., 2020). Le rôle des formes 3R durant le développement est en adéquation avec leur présence uniquement dans les cellules souches neurales de l'hippocampe et de la SVZ chez les souris adultes (Bullmann et al., 2007 ; Fuster-Matanzo et al., 2009). En effet, les souris KO Tau présentent une altération de la neurogenèse adulte au niveau de l'hippocampe (Dioli et al., 2017) et de la SVZ (Dioli et al., 2021). Il est intéressant de constater que la régulation de l'affinité de la protéine Tau pour les microtubules va au-delà des isoformes puisque le niveau de phosphorylation peut également la réguler, l'ajout de groupements phosphates perturbant les interactions électrostatiques entre les deux partenaires. Le niveau de phosphorylation durant le développement est particulièrement élevé permettant, de la même façon que les formes 3R, d'augmenter la dynamique des microtubules et la croissance neuronale (Brion et al., 1993 ; Hefti et al., 2018, 2019). De plus, il est à noter qu'une baisse de phosphorylation sur différents phosphoépitopes de la protéine Tau a été retrouvée dans le cerveau de personnes atteintes de trisomie 21 dès le stade fœtal et jusqu'à 6 mois postnataux, ce qui pourrait participer aux troubles neurodéveloppementaux (Milenkovic et al., 2018).

Par ailleurs, la liaison de la protéine Tau aux microtubules permet également de réguler le transport axonal, particulièrement dans les neurones matures. En effet, sa liaison régule les moteurs protéiques comme la kinésine et la dynéine qui permettent de transporter, respectivement de façon antérograde et rétrograde, les vésicules, les mitochondries et d'autres constituants cellulaires du soma à la terminaison synaptique (Wang & Mandelkow, 2016). En ce sens, elle est impliquée dans la régulation de la plasticité synaptique (Biundo et al., 2018 ; Marciniak et al., 2017). En accord avec cela, il a été montré dans des études portant sur l'interactome de la protéine Tau que celle-ci interagit avec de nombreuses protéines synaptiques (Liu et al., 2016 ; Tracy et al., 2022).

Bien que la protéine Tau soit majoritairement localisée dans les axones, elle est également présente dans 70% des compartiments post-synaptiques (Tai et al., 2012), ce qui est en accord avec les données sur l'interactome de Tau indiquant l'interaction avec de nombreuses protéines post-synaptiques (Liu et al., 2016 ; Tracy et al., 2022). Il est intéressant de noter que l'ARNm de Tau est aussi retrouvé dans les épines dendritiques, suggérant une traduction locale et un rôle important dans cette région subcellulaire (Malmqvist et al., 2014). Etant donné la plus faible présence de la protéine Tau dans ce compartiment, il existe peu de travaux sur son rôle. Toutefois, il semblerait que la protéine Tau puisse moduler l'interaction entre la protéine interagissant avec la kinase C de type 1 (PICK1) et la sous-unité A2 du récepteur AMPAR (GLUA2), régulant ainsi la dépression à long terme (LTD) (Regan et al., 2015 ; Yagishita et al., 2015). La protéine Tau, via son interaction avec la kinase FYN, permet également de stabiliser le complexe entre PSD95 et le récepteur NMDAR, régulant la LTD et la plasticité synaptique (Ittner et al., 2010 ; Kimura et al., 2014).

Sur le plan métabolique, une étude réalisée au laboratoire indique que la délétion du gène *Mapt* chez la souris induit une altération de la signalisation de l'insuline au niveau de l'hippocampe à l'âge adulte, ce qui est associé à une résistance centrale à l'insuline. Sur le plan phénotypique, cela conduit à une diminution de l'effet anorexigénique de l'insuline dans l'hypothalamus, à une augmentation de la masse pondérale et à des troubles métaboliques (Marciniak et al., 2017). A l'inverse, la surexpression de la protéine Tau améliore la réponse à l'insuline au niveau de l'hippocampe, ce qui a également des effets opposés sur les paramètres plasmatiques et la masse corporelle (Leboucher et al., 2019). Ces effets seraient médiés par l'interaction entre la protéine Tau et la protéine PTEN, un inhibiteur de la signalisation de l'insuline, l'interaction levant l'inhibition de PTEN sur la voie (Marciniak et al., 2017). Dans le même sens, une étude de l'interactome de Tau indique des interactions avec de nombreuses protéines du métabolisme énergétique, bien que la protéine PTEN ne soit pas retrouvée dans cette analyse omique (Liu et al., 2016). Toutefois, de récentes études chez l'Homme ont associé un haut

niveau de protéines Tau avec un hypométabolisme chez des sujets sains âgés (Adams et al., 2019 ; Crook et al., 2023), suggérant un effet contradictoire à ceux observés chez la souris. Néanmoins, cet effet a été observé dans le lobe médio-temporal et pas dans l'hippocampe, à des stades différents et par des approches techniques différentes. Egalement, ce type de résultats met en garde sur la transposition des données entre les espèces. Outre son rôle au niveau central, la protéine Tau est également retrouvée au niveau périphérique où elle est impliquée dans la régulation du métabolisme glucidique. En effet, des études récentes, dont une au sein du laboratoire, ont mis en évidence que la protéine Tau est également localisée dans les cellules bêta pancréatiques des îlots de Langerhans où elle exercerait une fonction dans la sécrétion médiée par les microtubules des granules de sécrétion contenant l'insuline (Benderradji et al., 2022 ; Mangiafico et al., 2023). Ces fonctions périphériques restent encore peu étudiées et comprises.

Ainsi, cette liste non-exhaustive des fonctions de la protéine Tau indique que celle-ci joue un rôle important dans divers processus biologiques à tous les stades de la vie, suggérant qu'elle pourrait être sensible à une altération de l'environnement, y compris durant la période périnatale, et que cela pourrait avoir des effets à court et à long terme. Des études expérimentales chez les rongeurs et primates indiquent que l'exposition précoce au plomb augmente la quantité de protéines Tau et son niveau de phosphorylation dans le cortex chez les descendants jeunes et âgés, ce qui est associé à une augmentation de CDK5 et GSK3 β , deux kinases impliquées dans sa phosphorylation (Bihaqi et al., 2014 ; Bihaqi & Zawia, 2013 ; Gąssowska et al., 2016 ; Li et al., 2010). Ces effets sur la protéine Tau s'accompagne d'altérations structurelles des synapses et d'un déclin cognitif (Gąssowska et al., 2016 ; Li et al., 2010). L'exposition à d'autres polluants chez la souris comme les particules fines durant la gestation augmente la phosphorylation de la protéine Tau et altère les mitochondries dans le cortex chez les nouveau-nés mâles et conduit à une résistance centrale à l'insuline au sevrage (Hou et al., 2022). En accord avec ces données, l'exposition à un perturbateur endocrinien, le BPA, durant la gestation et la lactation augmente la quantité de protéines Tau et de son état de phosphorylation dans le cortex et l'hippocampe des descendants mâles adultes, ce qui est associé à une augmentation de l'activité des kinases de la protéine Tau, à une diminution de la signalisation de l'insuline et à des altérations synaptiques (Fang et al., 2016 ; Xue et al., 2020). En parallèle, il a été montré qu'une simple dose à P10 suffit pour induire des troubles cognitifs (Viberg et al., 2011). Toujours dans le même sens, l'exposition au di-(2-thyhexyl)-phtalate (DEHP) chez le rat, un perturbateur endocrinien, durant la période périnatale augmente également la phosphorylation de la protéine Tau dans l'hippocampe des descendants âgés, ce qui est associé à une résistance à l'insuline périphérique et centrale et à des troubles cognitifs (W. Sun et al., 2014). Par ailleurs, il a été rapporté que l'exposition au tabac chez la souris, qui peut induire des troubles neurodéveloppementaux chez l'Homme (El Marroun et al., 2016 ; Ramsay et al., 2016), durant la période périnatale augmente la quantité de formes 3R et la

phosphorylation de la protéine Tau dans le cerveau, conduisant à une dérégulation du ratio 3R/4R durant le développement des descendants (La Maestra et al., 2011), un ratio particulièrement important au cours de cette période. En utilisant un autre stress maternel, il a été montré que l'exposition à des radiations ionisantes à P10 augmente la quantité de protéines Tau dans le cortex des descendants mâles à P11 et à 6 mois, suggérant un effet dimorphique et durable, ce qui est associé à des troubles de la mémoire chez l'adulte (Buratovic et al., 2014, 2018). Enfin, l'application d'un régime faible en protéines (7% *versus* 14% dans le régime standard) chez le rat durant la gestation augmente la quantité de protéines Tau et son niveau de phosphorylation dans l'hippocampe chez les descendants mâles adultes, ce qui est associé à une hypertrophie de l'hippocampe et à des troubles cognitifs (Grigoletti-Lima et al., 2022). A l'inverse des études précédemment citées, il a été rapporté que l'application d'un régime maternel HF durant la gestation diminuerait la quantité de protéines Tau, et améliorerait la mémoire et l'intégrité synaptique chez les descendants âgés (Di Meco & Praticò, 2019).

Ainsi, ces données mettent en évidence que la protéine Tau est sensible aux perturbations de l'environnement périnatal et qu'une modification de son expression et de son état de phosphorylation, notamment dans l'hippocampe, ont des conséquences à court et à long termes au niveau métabolique, synaptique et comportementale. A l'exception d'une étude, il semblerait que ces perturbations aient des conséquences délétères. En ce sens, il paraît intéressant de regarder si de telles altérations périnatales pourraient être des facteurs de risque de tauopathies dont la MA, en favorisant leur développement (effet sur l'étiologie de la maladie) et/ou exacerbant leur évolution (effet sur la progression de la maladie). Il est important de noter que la plupart de ces travaux ne se sont pas cantonnés à la période de lactation alors même qu'elle correspond au pic de maturation du cerveau. De plus, aucune étude a étudié une éventuelle différence sexuelle, ce qui a pourtant été rapporté dans le concept de la DOHaD (Aiken & Ozanne, 2013 ; Bordeleau et al., 2020 ; Fernandes et al., 2021 ; Glendining et al., 2020).

3.4. Processus d'agrégation de la protéine Tau

En 1906, le Dr. Alois Alzheimer a découvert la présence de deux lésions encore jamais vues dans le cerveau de patients atteints de la MA, les plaques séniles et les DNF. Près de 80 ans plus tard, l'essor de la microscopie électronique a permis de montrer que la DNF est constituée de nombreux composants dont la protéine Tau qui, en s'agrégeant, forme des filaments hélicoïdaux appariés (PHF) (Anderton et al., 1987 ; Brion et al., 1985 ; Goedert et al., 1988 ; Grundke-Iqbal et al., 1986 ; Kidd, 1963 ; Limorenko & Lashuel, 2022). D'autre part, la présence de filaments de protéines Tau est la caractéristique d'un groupe de maladies neurodégénératives : les tauopathies qui sont présentées dans la **Figure 16** (Ganguly & Jog, 2020). Il a été montré par cryo-microscopie électronique (cryo-EM) que les PHF au sein de ces maladies se distinguent sur le plan

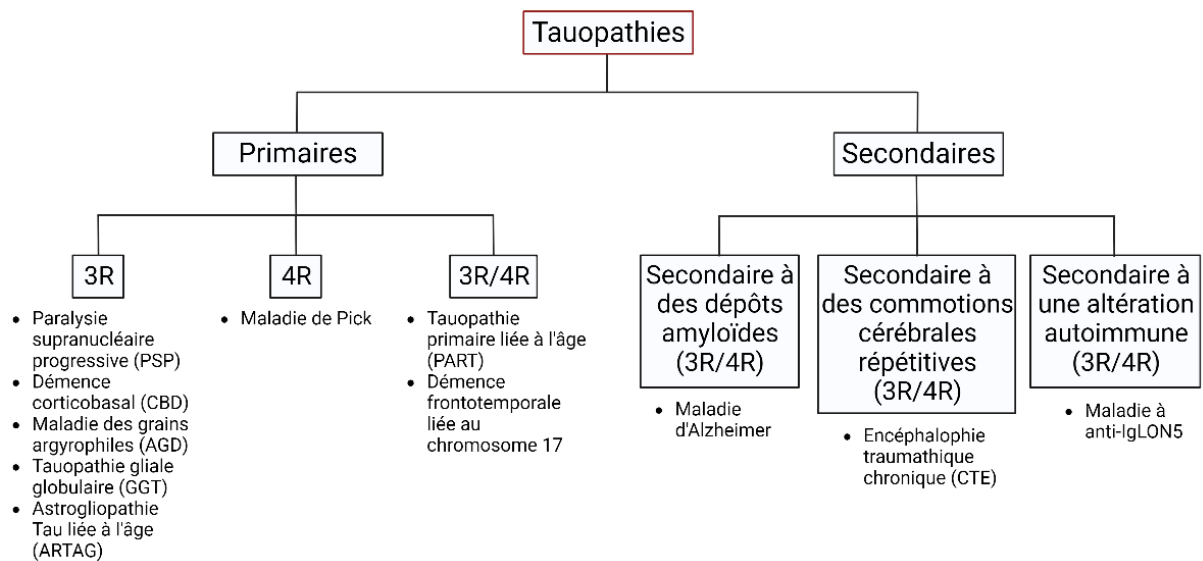


Figure 16 : Classification des tauopathies. Les tauopathies sont scindées en deux catégories : les tauopathies primaires (présence uniquement de la lésion Tau) et secondaires (présence de la lésion Tau et d'une seconde lésion). Chacune de ses catégories se subdivise en fonction de la présence des formes 3R, 4R ou 3R/4R de la protéine Tau (R : domaine de liaison aux microtubules). Adaptée à partir de Ganguly & Jog, 2020. Figure créée avec BioRender.com (certificat n°TW26CB7U9R).

conformationnel (Shi et al., 2021). En plus de ces caractéristiques biophysiques différentes, ces maladies présentent une symptomatologie, une localisation et une propagation de la DNF différentes. De nombreuses études, principalement *in vitro*, ont tenté d'identifier les mécanismes sous-jacents menant à l'agrégation de la protéine Tau. En effet, la structure intrinsèquement désordonnée (sans structures secondaire et tertiaire stables) de la protéine Tau n'est pas propice à un processus d'agrégation. Actuellement, le mécanisme le plus documenté est le suivant : (1) le monomère soluble de la protéine Tau forme une structure en « paperclip » (en français, trombone) avec les extrémités N- et C-terminales qui interagissent empêchant son agrégation en condition physiologique ; (2) en condition pathologique, des éléments divers modifient la conformation de la protéine favorisant la formation de feuillets bêta et le processus de fibrillation mettant en jeu des motifs au niveau des domaines de fixation aux microtubules R2 et R3 ; (3) cette nouvelle conformation favorise la nucléation et l'agrégation permettant la formation d'oligomères, et *in fine* de PHF que l'on retrouve dans la DNF (Limorenko & Lashuel, 2022). La protéine Tau étant observée hyperphosphorylée au sein de la DNF, les chercheurs ont longtemps considéré que cette MPT était à l'origine du processus d'agrégation. Toutefois, cette idée est maintenant remise en cause et le mécanisme d'agrégation serait d'origines multiples : mutations, MPT, liaison avec d'autres acteurs moléculaires, paramètres environnementaux et présence de cofacteurs... Par exemple, les mutations G272V et P301S, retrouvées chez les patients atteints d'une démence frontotemporale liée au chromosome 17 (FTDP17) et utilisées dans de nombreux modèles animaux de tauopathies, déstabilisent la conformation « paperclip » et augmentent la probabilité que la protéine Tau prenne une conformation sensible à l'agrégation (Alonso et al., 2004 ; Jeganathan et al., 2006).

Dans la MA, la propagation de la DNF est corrélée au déclin cognitif, à la différence des dépôts amyloïdes, ce qui a permis de définir les stades de Braak (Braak & Braak, 1991). Elle débute au niveau de la région transentorhinale (stade I), progressant vers la région entorhinale, l'hippocampe (stade II) et au néocortex (stade III), puis au niveau des aires associatives du néocortex (stade IV) pour enfin recouvrir l'ensemble du cortex et du cerveau (stades V et VI) (Braak et al., 2006). Ainsi, la DNF semble transmise entre les régions cérébrales anatomiquement connectées (Zhang et al., 2021). Cette propagation serait médiée par un processus semblable à celui retrouvé pour la protéine prion. Ce mécanisme stipule qu'une cellule « donneuse » contenant des protéines Tau présentant une malformation pathologique est capable de la transférer à une cellule « receveuse » contenant des protéines Tau normales, lesquelles vont devenir pathologiques sous l'action de la protéine Tau pathologique. Le transfert de la protéine Tau entre les cellules s'effectuent principalement par libération dans le milieu extracellulaire puis capture par la cellule receveuse, mais aussi par l'intermédiaire de nanotubes, de vésicules extracellulaires et d'autres types cellulaires comme les astrocytes (Mothes et al., 2023 ; Mudher et al., 2017).

3.5. Effets d'une perturbation périnatale de l'environnement maternel sur les fonctions pathologiques de la protéine Tau

La présence d'agrégats et de formes solubles de protéines Tau dans les tauopathies, dont la MA, altère l'architecture et le fonctionnement des cellules du cerveau, conduisant *in fine* à la neurodégénérescence et aux altérations cognitives. Une des principales résultantes du changement de conformation et l'agrégation de la protéine Tau est une perte de ses nombreuses fonctions physiologiques présentées précédemment. En effet, l'hyper- et anormale phosphorylation de la protéine Tau, comme retrouvée chez les patients atteints de la MA et d'autres tauopathies, conduit à un détachement des microtubules et à des défauts du transport axonal (Combs et al., 2019), mais aussi de la plasticité synaptique (Chatterjee et al., 2018 ; Wu et al., 2021), du métabolisme énergétique (Benderradji et al., 2022) et de la NHA. Par exemple, l'augmentation de protéines Tau solubles altère la morphologie des neurones nouvellement formés au niveau de l'hippocampe en modifiant leurs connexions synaptiques et leur niveau de maturation chez la souris adulte, ce qui est associé à des troubles comportementaux (Bolós et al., 2017). Toutefois, d'autres protéines MAP sont capables de compenser la perte de fonction de la protéine Tau chez les souris KO Tau jeunes mais pas âgées, suggérant que la protéine Tau fonctionnelle est essentielle à un vieillissement normal (Lei et al., 2014). Par ailleurs, des études révèlent une relocalisation de la protéine Tau du compartiment axonal vers le compartiment somato-dendritique (Teravskis et al., 2020). Ainsi, l'augmentation de formes solubles de la protéine Tau au niveau des épines dendritiques altère la plasticité synaptique. Comme indiqué précédemment, la protéine Tau participe à la régulation de la LTD au travers de son interaction avec FYN. La présence excessive de protéines Tau hyperphosphorylées augmente la quantité de

FYN, induisant une augmentation de la phosphorylation de la sous-unité 2 du récepteur NMDA (NR2B) laquelle stabilise le complexe récepteur NMDA/PSD95, une augmentation du niveau de calcium cytoplasmique et ainsi un déséquilibre au niveau post-synaptique, pouvant conduire à un contexte de synaptotoxicité, à une perte synaptique et *in fine* à la mort neuronale. Egalement, l'augmentation chronique de l'activité du récepteur au glutamate est favorable à une traduction locale de la protéine Tau et à son hyperphosphorylation (Kobayashi et al., 2017). De plus, la présence d'oligomères de peptides A β , comme dans la MA, amplifie cette voie et favorise

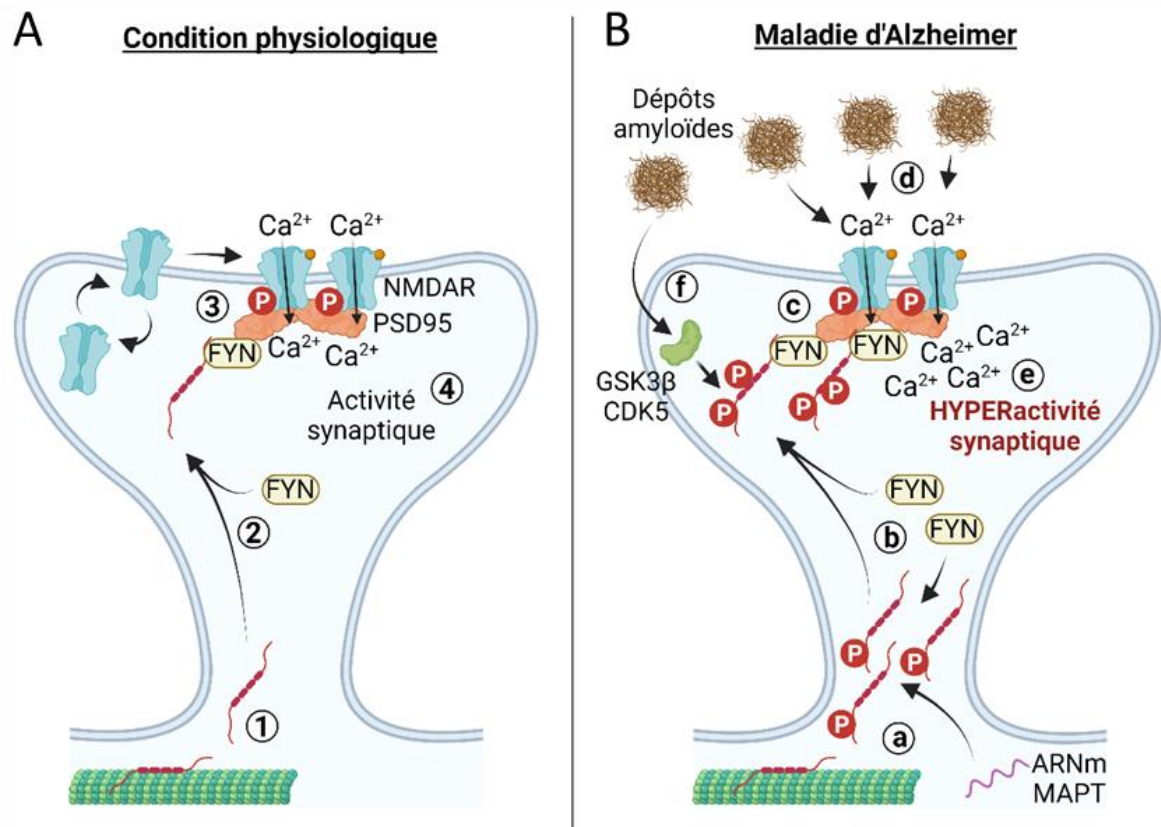


Figure 17 : Rôle toxique de la protéine Tau et du peptide amyloïde bêta au niveau des épines dendritiques. (A) Dans les conditions physiologiques, la protéine Tau peut se détacher des microtubules (1) et se lier à la kinase FYN au niveau des épines dendritiques (2). Cette interaction permet à FYN de se lier à PSD95, formant un complexe Tau/FYN/PSD95/NMDAR. La proximité de FYN avec la sous-unité NR2B du récepteur NMDAR conduit à la phosphorylation sur le résidu Y1472 de ce dernier, limitant son internalisation (3). Ainsi, le glutamate peut se fixer sur le récepteur et permettre au calcium d'entrer dans la cellule, engendrant l'activité synaptique (4). (B) Dans la maladie d'Alzheimer, l'hyperphosphorylation de la protéine Tau engendrant son détachement des microtubules et l'augmentation de la traduction de l'ARNm de MAPT conduit à un niveau de protéines Tau hyperphosphorylées au niveau des épines dendritiques (a). Cette augmentation favorise sa fixation avec FYN au niveau de la densité post-synaptique (b) et la formation du complexe Tau/FYN/PSD95/NMDAR, et ainsi la phosphorylation de NR2B (c). De plus, les dépôts amyloïdes favorisent l'activation des récepteur NMDAR (d) entraînant une entrée massive de calcium et une hyperactivation synaptique délétère pour la synapse et la cellule (e). En parallèle, les dépôts amyloïdes peuvent activer des kinases de la protéine Tau (GSK3 β et CDK5) favorisant son hyperphosphorylation et sa fixation à FYN (f). PSD95 : densité post-synaptique 95 ; NMDAR : récepteur au N-méthyl-D-aspartate ; NR2B : sous-unité 2 du récepteur au N-méthyl-D-aspartate ; MAPT : gène codant pour la protéine Tau associée au microtubule ; GSK3 β : kinase 3 bêta de la glycogène synthase ; CDK5 : kinase 5 dépendant de la cycline. Adaptée à partir de Guerrero-Muñoz et al., 2015 ; Zhang et al., 2021. Figure créée avec BioRender.com (certificat n°OH26CB7UID).

l'agrégation de la protéine Tau sous forme d'oligomères, mettant en place un cercle vicieux (Briner et al., 2020 ; Guerrero-Muñoz et al., 2015 ; Ittner et al., 2010 ; Zhang et al., 2021) (**Figure 17**).

Outre la perte des fonctions physiologiques de la protéine Tau, les chercheurs ont longtemps considéré que la DNF représentait l'élément toxique dans les tauopathies (Wang & Mandelkow, 2016). Toutefois, de nombreux travaux ont remis en cause cette idée en mettant en avant le caractère toxique des oligomères de protéines Tau. En effet, tandis que des neurones contenant des DNF présentent une fonctionnalité intacte et survivent pendant plus de 20 ans, des neurones n'en contenant pas meurent dans le cerveau de patients atteints de la MA (Gómez-Isla et al., 1997 ; Morsch et al., 1999) et dans des modèles murins de tauopathies (Kuchibhotla et al., 2014). De plus, la délétion de protéines Tau solubles chez des souris présentant des DNF améliore la cognition et limite les altérations structurelles et fonctionnelles (Santacruz et al., 2005 ; Sydow et al., 2011 ; Van der Jeugd et al., 2012). Il a également été montré que la simple injection ou présence d'oligomères de protéines Tau dans le cerveau de souris suffit à induire une perte synaptique, une altération des mitochondries, une dérégulation du niveau de calcium intracellulaire et des troubles cognitifs (Lasagna-Reeves et al., 2011 ; Nieznanska et al., 2021 ; Shafiei et al., 2017). En ce sens, de nombreux modèles animaux de la MA présentent l'ensemble des altérations caractéristiques de la MA avant que la DNF soit présente (Guerrero-Muñoz et al., 2015). Enfin, il a été montré une corrélation positive entre le développement des oligomères de protéines Tau, lesquels sont augmentés précocement dans le cerveau de patients atteints de la MA ou de paralysie supranucléaire progressive (PSP) (Lasagna-Reeves et al., 2012), et les altérations fonctionnelles et cognitives (Mufson et al., 2014). L'ensemble de ces études suggèrent que la forme oligomérique de protéines Tau correspond à la forme toxique. Toutefois, les mécanismes toxiques des oligomères sont peu caractérisés et la perte de fonction de la protéine Tau reste l'élément le plus documenté. Par ailleurs, et bien que cela soit largement discuté, certains chercheurs émettent l'hypothèse que la DNF serait même plutôt bénéfique et exercerait un effet protecteur. En effet, les DNF limitent la présence d'oligomères de protéines Tau et ainsi leur toxicité (d'Orange et al., 2018). Toutefois, à terme la présence de DNF serait délétère car elle séquestre également d'autres protéines importantes pour la fonctionnalité des neurones (Alonso et al., 2006).

L'ensemble de ce processus pathologique médié par la DNF et les oligomères de protéines Tau conduit à la dégénérescence des neurones. Il est intéressant de noter que la dégénérescence et la mort des neurones participent aussi à la progression de la MA. En effet, la mort des neurones permet la libération dans le milieu extracellulaire de formes pathologiques de la protéine Tau, conduisant à sa dissémination à d'autres cellules et dans d'autres régions cérébrales (Zhang et al., 2021). Ces formes extracellulaires sont capables également de se fixer sur les récepteurs synaptiques et ainsi d'induire des altérations de la plasticité synaptique (Gómez-Ramos et al.,

2006 ; Sebastián-Serrano et al., 2018). De plus, les formes solubles de protéines Tau extracellulaires peuvent être internalisées par les astrocytes, ce qui est particulièrement délétère pour leur fonctionnement (Nolan et al., 2019). En effet, il a été montré dans le modèle murin de tauopathie THY-Tau22 que les formes solubles, mais pas agrégées, de la protéine Tau provenant des neurones sont retrouvées au sein des astrocytes dans l'hippocampe, ce qui diminue leur survie (Maté de Gérando et al., 2021).

Nous avons précédemment montré dans la section 3.3. que plusieurs études indiquent qu'une perturbation environnementale durant la période périnatale module la quantité de protéines Tau et son état de phosphorylation chez la descendance dans des modèles non-transgéniques, notamment dans l'hippocampe, une structure développant une pathologie Tau précoce dans la MA. En ce sens, il semble possible qu'une telle altération maternelle puisse avoir des effets similaires dans un contexte pathologique de tauopathies, comme la MA, et ainsi augmenter la pathologie Tau et sa neurotoxicité. A l'inverse de la pathologie amyloïde qui a été l'objet de plusieurs études, la pathologie Tau a très peu été étudiée dans ce contexte. A ma connaissance, seulement 4 publications scientifiques se sont intéressées aux conséquences d'un stress environnemental durant la période périnatale dans un contexte de tauopathie. Une étude utilisant un modèle de tauopathie pure (présence uniquement de la lésion tau) développé au laboratoire, la souris THY-Tau22 (Schindowski et al., 2006), montre que la consommation de caféine, connue pour son rôle protecteur dans la MA à l'âge adulte (Arendash et al., 2006, 2009 ; Eskelinen et al., 2009 ; Flaten et al., 2014 ; Laurent et al., 2014 ; Polito et al., 2018), débutant avant la gestation jusqu'à P15 ne modifie pas la pathologie Tau dans l'hippocampe chez les descendants mâles adultes, mais conduit à une altération de la mémoire plus précoce associée à une dérégulation de la balance excitation/inhibition au niveau synaptique (Zappettini et al., 2019). Ces données révèlent un effet délétère de la consommation de caféine durant la période périnatale. Il est intéressant de noter qu'une récente étude *in vitro* indique que la caféine modifie la migration neuronale et la stabilisation des synapses gabaergiques durant la synaptogenèse pouvant participer au développement des troubles à long terme (Gomez-Castro et al., 2021). Par ailleurs, il a été montré que l'application de dexaméthasone, un corticoïde synthétique utilisé pour mimer le stress hormonal retrouvé chez les patients atteints de la MA (Aisen et al., 2000 ; Canet et al., 2018), durant la gestation réduit la quantité de protéines Tau insolubles (sans modification de la pathologie amyloïde) dans le cortex des descendants 3xTgAD âgés de 12 mois, ce qui est associé à une amélioration de la cognition et une augmentation de facteurs impliqués dans la plasticité synaptique (Di Meco et al., 2016). Ce résultat *a priori* surprenant et contradictoire avec les données épidémiologiques chez l'Homme a été répliqué par la même équipe en appliquant un régime maternel HF durant la gestation. Ce paradigme diminue la quantité de protéines Tau et leurs phosphorylations (ainsi que la pathologie amyloïde) dans le cortex des descendants âgés de

12 mois, ce qui est également associé à une amélioration de la plasticité synaptique et de la cognition, mais aussi à une diminution de l'expression de kinases ciblant la protéine Tau (Di Meco et al., 2021). A l'inverse, l'équipe de Martin et ses collaborateurs indique que l'application d'un régime maternel HF durant la gestation et la lactation augmente la proportion de neurones développant une pathologie Tau dans l'hippocampe (sans modification de la pathologie amyloïde) chez les descendants femelles âgés de 12 mois, ce qui est associé à une altération de la mémoire (Martin et al., 2014). Ces résultats contradictoires pourraient s'expliquer par l'utilisation de régimes différents (contenant respectivement 42% et 60% de graisses) et/ou par les périodes d'application de celui-ci. En effet, tandis que le régime semble être bénéfique durant la gestation, il pourrait être délétère lorsqu'il est également appliqué durant la lactation, suggérant que la période de lactation serait particulièrement sensible aux effets néfastes du régime maternel HF. Aussi, d'après le travail de Martin et de ses collaborateurs, la pathologie Tau serait plus sensible que la pathologie amyloïde durant la lactation. Toutefois, ces hypothèses demandent à être confirmées en appliquant le régime uniquement durant cette période critique de maturation cérébrale et dans un modèle de tauopathie pure. De plus, comme pour la plupart des études, aucune analyse d'une éventuelle différence sexuelle a été effectuée. Enfin, l'ensemble de ces études se sont focalisées sur les conséquences d'une altération maternelle sur la pathologie Tau et sur les fonctions neuronales, sans étudier les effets éventuels sur les cellules gliales qui sont pourtant altérées dans les tauopathies, participant à la pathogénicité, à la neurodégénérescence et aux troubles cognitifs (Habib et al., 2020).

4. Les cellules gliales sont-elles sensibles à une perturbation périnatale de l'environnement maternel ?

La MA a longtemps été définie par la présence des deux lésions avec une vision centrée sur le neurone. Depuis quelques années, la façon de penser a changé pour une vision cellulaire plus large et prend en compte l'importance des cellules gliales dans la pathogénicité, notamment la réactivité astrocytaire et la réactivité microgliale (De Strooper & Karran, 2016). De la même façon que les sections 2. et 3., nous commencerons par les fonctions physiologiques de ces deux types de cellules gliales, et de l'impact éventuel de perturbations de l'environnement maternel périnatal sur leur fonctionnement. Puis, nous regarderons les rôles et conséquences dans un contexte pathologique et présenterons les rares études s'intéressant aux effets d'une altération de l'environnement maternel sur la réactivité gliale dans la MA.

4.1. Les astrocytes sont-ils sensibles à une perturbation périnatale de l'environnement maternel ?

4.1.1. Effets d'altérations de l'environnement maternel sur les fonctions physiologiques des astrocytes

Les astrocytes constituent un type cellulaire capable de détecter et d'intégrer de nombreux signaux endogènes et exogènes, puis d'y répondre en modulant les fonctions des autres cellules environnantes, dont les neurones, jouant ainsi un rôle crucial dans le bon fonctionnement du cerveau à tous les stades de la vie. Durant le neurodéveloppement, la gliogenèse a lieu principalement au début de la lactation (Semple et al., 2013). Une fois mature, l'astrocyte participe à la neurogenèse [y compris chez l'adulte (Cassé et al., 2018)], à la synaptogenèse (Allen, 2013 ; Allen & Eroglu, 2017) et à la myélinisation (Camargo et al., 2017). Ces fonctions sont notamment dues à leur capacité à fournir aux neurones nouvellement formés les lipides (Lee et al., 2021), le cholestérol (Valenza et al., 2015) et le glucose nécessaires à leur développement et maintien. En effet, les astrocytes ont une localisation préférentielle au niveau de la BHE grâce à leurs pieds astrocytaires, et sont ainsi capables de capter le glucose présent dans la circulation sanguine et de le transférer aux neurones, permettant non seulement leur maturation, mais aussi leur bon fonctionnement tout au long de la vie (Beard et al., 2022).

Les astrocytes jouent également un rôle important une fois les neurones matures. Outre l'apport en molécules énergétiques, ils sont présents au niveau de la fente synaptique où ils forment avec la partie pré- et post-synaptique la « synapse tripartite », une structure essentielle aux processus cognitifs (Rudy et al., 2015) (**Figure 18**). Au niveau synaptique, les astrocytes permettent de réguler le niveau de gliotransmetteurs à la fois en fournissant des précurseurs du glutamate (Schofield & Kalivas, 2014), mais aussi en capturant le glutamate en excès grâce aux transporteurs à l'aspartate et au glutamate (GLAST) et au glutamate 1 (GLT1) (Pajarillo et al., 2019). Ainsi, ils permettent de réguler l'activité synaptique et neuronale. En effet, un seul astrocyte dans la CA1 de l'hippocampe est en contact avec près de 140000 synapses, permettant une régulation fine et synchronisée de l'ensemble des synapses, et ce de façon adaptée à l'environnement grâce à sa capacité de senseur (Bushong et al., 2002 ; Gritti & Brasier, 2015). Par ailleurs, grâce à sa localisation au niveau des synapses, son rôle de senseur et sa capacité de phagocytose, l'astrocyte est impliqué dans l'élimination des synapses, soit directement grâce à ses récepteurs impliqués dans la phagocytose, soit indirectement en recrutant la microglie (une cellule phagocytaire, voir section 4.2.).

Ce rôle phagocytaire lui confère une fonction importante durant l'inflammation. En effet, via ces récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR), l'astrocyte est capable de reconnaître des anomalies endogènes ou exogènes (lésions, ROS, pathogènes...) et ainsi d'y répondre en activant

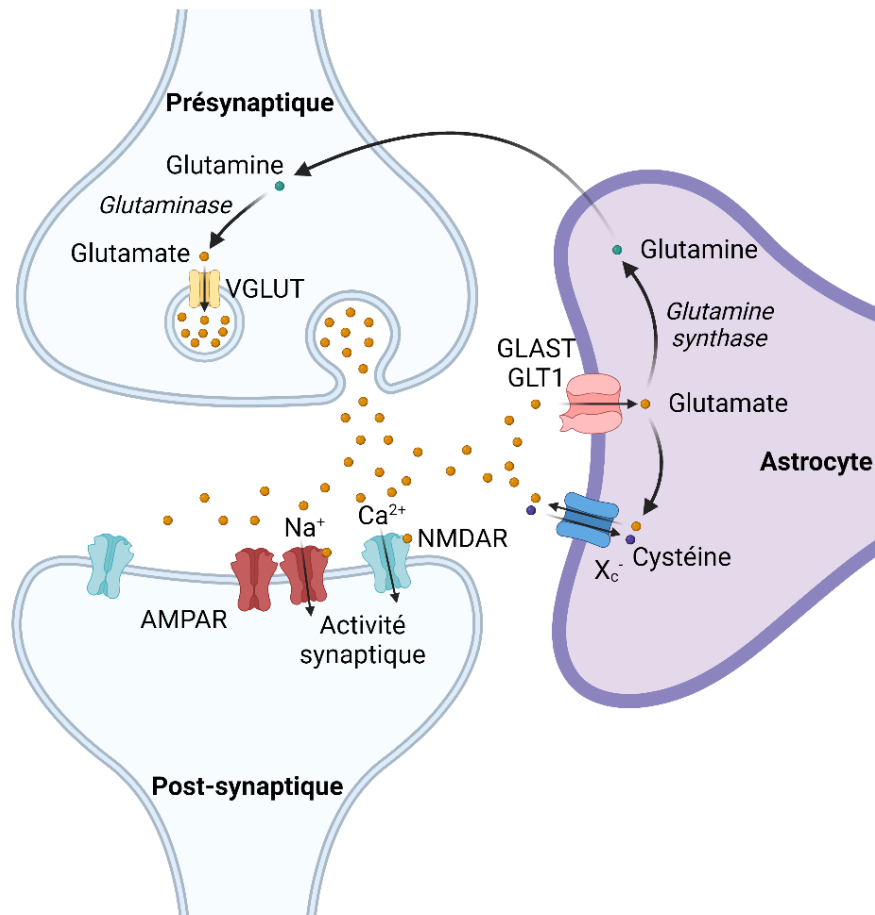


Figure 18 : La synapse tripartite et le cycle du glutamate. Les astrocytes convertissent le glutamate en glutamine puis le transfert au compartiment présynaptique. Dans le compartiment présynaptique, la glutamine est convertie en glutamate par la glutaminase puis entre dans les vésicules par le transporteur vésiculaire du glutamate (VGLUT). Les vésicules libèrent le glutamate dans la fente synaptique après exocytose. Le glutamate se fixe sur les récepteurs glutamatergiques au N-méthyl-D-aspartique (NMDAR) et à l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalepropionique (AMPA), permettant leur ouverture et l'entrée, respectivement, de calcium (Ca^{2+}) et de sodium (Na^+) dans le compartiment post-synaptique. L'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire va activer de nombreuses voies biologiques, supportant l'activité synaptique. En parallèle, du glutamate est sécrété par les astrocytes grâce au transporteur antiport cystéine/glutamate. L'excès de glutamate dans la fente synaptique est capturé par les astrocytes grâce aux transporteurs glutamate/aspartate (GLAST) et au glutamate de type 1 (GLT1), puis converti en glutamine par la glutamine synthase. Adaptée à partir de Rudy et al., 2015. Figure créée avec BioRender.com (certificat n°VI26CB7UF3).

certaines voies cellulaires, dont la mieux caractérisée est la voie du facteur nucléaire κB (NF κB), permettant la sécrétion de molécules pro-inflammatoires et initiant différents mécanismes permettant l'élimination ou la réparation de l'anomalie, notamment par phagocytose (Sofroniew, 2020). Dans ce contexte, l'astrocyte devient réactif (Escartin et al., 2021), puis, une fois le dommage éliminé ou réparé, il revient à un état homéostatique. Ce processus neuroinflammatoire met en jeu évidemment d'autres acteurs cellulaires dont la cellule microgiale, la principale cellule immunocompétente du cerveau, l'astrocyte agissant en synergie avec celle-ci (Heneka et al., 2015).

Etant donné le rôle des astrocytes durant tous les stades de la vie une éventuelle perturbation affectant le développement et la fonction des astrocytes durant le neurodéveloppement pourrait être critique et avoir des conséquences sur l'architecture et la fonctionnalité du cerveau à court et long terme. De nombreuses études se sont intéressées aux conséquences d'une altération précoce sur l'expression de la protéine d'acides fibrillaires gliales (GFAP) et/ou le nombre de cellules GFAP positives, bien que ce paramètre soit maintenant considéré comme insuffisant pour l'étude de la fonction puisqu'une modification de l'expression n'induit pas nécessairement un changement fonctionnel (Escartin et al., 2021). Toutefois, il a été montré qu'un stress maternel (séparation maternelle, exposition à une lumière intense, diminution de la nidification) diminue l'expression de la GFAP et réduit la complexité (c'est-à-dire le nombre de branchements et de ramifications) des astrocytes dans l'hippocampe, le cortex et le cervelet chez les descendants 24 h après le stress, suggérant un défaut structural et potentiellement de fonctionnalité des astrocytes (Bennett et al., 2017 ; Musholt et al., 2009 ; Roque et al., 2016 ; Saavedra et al., 2017). Toutefois, cet effet est inversé un mois après le stress et n'est pas présent chez les descendants adultes, mettant évidence un mécanisme dynamique qui semblerait correspondre à un processus adaptatif et compensatoire (Gondré-Lewis et al., 2016 ; Réus et al., 2019). Ce changement morphologique de l'astrocyte a des répercussions sur ses fonctions qui seraient modifiées par l'augmentation des glucocorticoïdes induite par le stress maternel. En effet, dans un tel contexte, il a été montré une élimination excessive de synapses au cours du développement par les astrocytes, laquelle dépendrait d'une voie passant par les récepteurs aux glucocorticoïdes. Cette perte synaptique est associée à une altération de l'activité neuronale et à des altérations cognitives à l'âge adulte (Byun et al., 2023 ; Choi et al., 2022). En raison du rôle de l'astrocyte dans le métabolisme cérébral, l'impact de la malnutrition maternelle a également été étudié. Abbink et ses collaborateurs, dans une revue répertoriant l'ensemble des études sur le sujet, indiquent que la surnutrition et la sous-alimentation maternelle ont des conséquences similaires en augmentant l'expression de la GFAP (pouvant s'apparenter à une réactivité astrocytaire) et des transporteurs du glucose, de l'astrogliogenèse et de la complexité des astrocytes chez les descendants durant le développement et à l'âge adulte (Abbink et al., 2019). Dans le cas d'une sous-alimentation, cette augmentation pourrait permettre de contrebalancer la faible disponibilité des molécules énergétiques. Curieusement, les raisons seraient similaires dans le cas d'une surnutrition, puisque celle-ci conduit à un déséquilibre alimentaire et donc à une diminution de certaines molécules énergétiques essentielles. Cette adaptation serait donc bénéfique pour maintenir l'homéostasie métabolique. Il est toutefois important de ne pas omettre plusieurs études qui montrent des effets plus délétères de la surnutrition maternelle avec une dérégulation du transcriptome, en particulier de gènes associés aux astrocytes et une diminution de la réactivité astrocytaire chez les descendants à P21, ce qui est associé à une altération des fonctions neurologiques (Li et al.,

2022). Toutes ces études indiquent que les astrocytes, étant donné leurs rôles de senseur de l'environnement, sont sensibles aux perturbations environnementales durant la lactation, ce qui a des conséquences à court et long terme. Bien que les effets soient plus étudiés à court terme, il est probable que de telles modifications de la structure et de la fonctionnalité des astrocytes puissent avoir des répercussions dans un environnement pathologique à long terme et s'avérer délétères.

4.1.2. Effets d'altérations de l'environnement maternel sur la réactivité astrocytaire dans la MA

Comme précédemment indiqué, les astrocytes sont capables de détecter des dommages et d'y répondre en modifiant leur morphologie, leur métabolisme, ou encore leur transcriptome, conduisant *in fine* à un gain et/ou à une perte de certaines fonctions : on les caractérise alors d'astrocytes réactifs (Das et al., 2020 ; Escartin et al., 2021). Cette réactivité serait un événement très précoce, débutant avant l'accumulation des deux lésions, ce qui a été observé chez l'Homme et dans des modèles murins de la MA (Carter et al., 2012 ; Rodriguez-Vieitez et al., 2016 ; Schöll et al., 2015), suggérant que l'élément déclencheur n'est pas la présence des lésions. Toutefois, il a été montré que les peptides A β et les formes agrégées de protéines Tau sont capables d'induire un phénotype réactif des astrocytes, ce qui est en accord avec l'interaction des deux partenaires et la présence des lésions dans les astrocytes dans le cerveau des patients atteints de la MA et dans des modèles murins de la MA et de tauopathies (Maté de Gêrand et al., 2021 ; Serrano-Pozo et al., 2013 ; Simpson et al., 2010). Initialement, la migration des astrocytes au niveau des deux lésions va permettre la phagocytose et l'élimination des dépôts, suggérant un mécanisme bénéfique pour le bon fonctionnement du cerveau. Ce mécanisme d'élimination met en jeu l'aquaporine 4 (AQP4), laquelle est diminuée et dont la fonction est altérée dans des stades plus tardifs de la MA, réduisant l'élimination des lésions et augmentant donc le niveau de ces lésions dans le cerveau (Benarroch, 2007 ; Iliff et al., 2012, 2014). Par ailleurs, l'internalisation des DNF par les astrocytes participe à leur dissémination et à leur propagation dans le cerveau (Reid et al., 2020). La diminution du phénotype phagocytaire va s'accompagner de l'acquisition d'un phénotype plus inflammatoire avec la sécrétion de nombreux facteurs pro-inflammatoires (interférons, interleukines, facteurs de croissance...) qui participent au développement des deux lésions, bien que cela soit remis en question (Guillemaud et al., 2020). Par exemple, plusieurs cytokines pro-inflammatoires peuvent agir de façon délétère sur l'expression et le métabolisme de l'APP, notamment en régulant BACE1 (Brugg et al., 1995 ; Rossner et al., 2006), révélant un cercle vicieux entre la réactivité astrocytaire et la lésion amyloïde. L'interféron gamma (IFN γ) sécrété par l'astrocyte, lequel est augmenté dans le cerveau des patients atteints de la MA, est capable d'activer la microglie et ainsi de promouvoir la neuroinflammation (Huberman et al., 1994).

Au niveau synaptique, les astrocytes réactifs présentent une diminution de l'expression des transporteurs GLT1 et GLAST (Jacob et al., 2007) et sécrètent davantage de glutamate, générant une concentration excessive du neurotransmetteur dans la fente synaptique et menant à une excitotoxicité synaptique (Nanclares et al., 2021 ; Talantova et al., 2013). Toutefois, il est à noter que les astrocytes limitent l'excitotoxicité, au moins au début, en sécrétant de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), lequel a un effet inhibiteur au niveau des synapses (Garaschuk & Verkhratsky, 2019). Toutefois, même si certaines études montrent également une diminution du GABA (Govindpani et al., 2017), d'autres indiquent que la sécrétion excessive de GABA au niveau du GD dans des modèles murins de la MA conduit à des altérations de l'activité neuronale et des troubles cognitifs (Jo et al., 2014). Par ailleurs, il a été montré *in vitro* une diminution de la libération de facteurs de croissance et de gliotransmetteurs, ce qui conduit à des dysfonctions synaptiques accrues dans un contexte de tauopathie (Harada et al., 2016 ; Piacentini et al., 2017). D'autre part, les modifications morphologiques liées à la diminution des prolongements entraînent une diminution de la proximité des astrocytes avec les synapses et la circulation sanguine, conduisant à une diminution de l'apport de glucose et à une synapse tripartite altérée, et ainsi à des dysfonctionnements neuronaux.

Ainsi, ces effets non-exhaustifs des conséquences de la réactivité astrocytaire chronique dans la MA et les tauopathies entraînent une dérégulation de l'homéostasie cérébrale, une perte synaptique et finalement la neurodégénérescence et les troubles cognitifs caractéristiques des maladies neurodégénératives dont la MA.

L'ensemble des études présentées précédemment montrant les effets souvent délétères d'une perturbation maternelle périnatale sur les astrocytes indiquent que ces altérations pourraient avoir des conséquences délétères à long terme dans un contexte pathologique. Toutefois, à ma connaissance, bien qu'il semble pertinent d'étudier les astrocytes dans le contexte des tauopathies, aucune étude a rapporté d'information sur l'effet d'une perturbation périnatale sur les astrocytes dans ce contexte.

4.2. Les microglies sont-elles sensibles à une perturbation périnatale de l'environnement maternel ?

4.2.1. Effets d'altérations de l'environnement maternel sur les fonctions physiologiques des microglies

Les cellules microgliales qui représentent entre 5 et 12% des cellules du cerveau murin adulte infiltrent le cerveau durant l'embryogenèse au même moment où débute la neurogenèse (Semple et al., 2013). Durant cette période, mais aussi chez l'adulte, les microglies vont participer à la neurogenèse, l'oligodendrogenèse et l'angiogenèse en libérant différents facteurs de croissance nécessaires à la différenciation et à la survie neuronale, comme le facteur de croissance analogue

à l'insuline 1 (IGF1) (Olude et al., 2022 ; Pérez-Rodríguez et al., 2021 ; Shigemoto-Mogami et al., 2014 ; Ueno et al., 2013 ; Wlodarczyk et al., 2017). Les microglies peuvent également réguler négativement la neurogenèse en induisant des mécanismes d'apoptose et en phagocytant les neurones immatures et matures excédentaires (Sierra et al., 2010). En effet, une des fonctions primaires des microglies est leur capacité à phagocyter l'ensemble des éléments délétères au fonctionnement du cerveau (débris cellulaires, lésions, pathogènes...). Une fois les neurones matures et les connexions établies, les microglies jouent un rôle essentiel dans le raffinement des connexions en diminuant le nombre de synapses, permettant ainsi l'obtention d'un réseau neuronal fonctionnel et optimisé, un processus appelé « élagage synaptique » (en anglais « synaptic pruning ») (Geloso & D'Ambrosi, 2021). Durant ce processus, les neurones expriment à la surface des compartiments synaptiques des protéines de la voie du complément (C3, un facteur en aval de C1q) qui fonctionnent comme des signaux pour les microglies qui ont des récepteurs reconnaissant ces protéines (récepteur à la protéine C3, C3R). L'expression de C3 au niveau des synapses est favorisée par la libération de facteurs, encore non identifiés, par les astrocytes (Stevens et al., 2007). D'autres couples protéiques existent, tels que DAP12 et le récepteur de déclenchement 2 exprimé sur les cellules myéloïdes (TREM2), ou encore la fractalkine et le récepteur 3 aux chimiokines contenant le motif CX3C (CX3CR1) (Geloso & D'Ambrosi, 2021). L'interaction de ces protéines va conduire à la phagocytose du compartiment présynaptique, appelée précisément trogocytose, et à un remodelage du compartiment post-synaptique (Weinhard et al., 2018). Il est à noter qu'un défaut de ce processus dans le cas de mutation de TREM2 chez l'Homme (maladie de Nasu-Hakola) ou lors de la délétion dans des modèles murins conduit à des défauts de connectivité et à des troubles neurologiques (Filipello et al., 2018 ; Mordelt & de Witte, 2023 ; Paolicelli et al., 2011). Ces fonctions développementales sont retrouvées également chez l'adulte où la microglie participe à la myélinisation et au renouvellement des épines dendritiques, ce qui est essentiel pour la cognition (Parkhurst et al., 2013 ; Tremblay, 2011).

Outre l'implication de la phagocytose dans le développement neuronal, cette fonction est également cruciale dans les mécanismes de défense. En effet, la cellule microgliale est un macrophage résident du SNC et constitue une cellule immunocompétente. A sa surface, elle exprime de nombreux récepteurs PRR capables de reconnaître des motifs moléculaires associés aux dommages (DAMP) et aux pathogènes (PAMP). Cette reconnaissance initie différentes voies de signalisation au sein des microglies, comme la voie NFκB, conduisant à la production et la sécrétion de molécules pro-inflammatoires [facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), interleukines 6, 12 et 18 (IL6, IL12 et IL18)] et à la mise en place du processus de phagocytose. Ces changements moléculaires et phénotypiques vont entraîner l'élimination du pathogène, permettant de maintenir l'homéostasie cérébrale. Ainsi, on dit que la microglie devient réactive,

puis une fois le problème résolu, elle sécrète des molécules anti-inflammatoires afin de revenir à une homéostasie tissulaire (facteur de croissance tumorale bêta (TGFβ), IL4, IL10 et IL13) (Piccioni et al., 2021).

Ainsi, de la même façon que pour les astrocytes, les cellules microgliales jouent un rôle essentiel durant le neurodéveloppement et à l'âge adulte, suggérant qu'une perturbation maternelle périnatale pourrait modifier les fonctions microgliales et ainsi engendrer une modification de l'architecture et de la fonctionnalité du cerveau à court et long terme. Au niveau développemental, il a été montré que l'exposition à la pollution en plus d'une diminution des moyens de nidification durant la gestation diminue l'élagage synaptique médié par la microglie dans le cortex et le thalamus des descendants murins mâles durant la lactation, ce qui est associé à des troubles du comportement social chez l'adulte (Block et al., 2022). Ces modifications chez la descendance seraient en lien avec une activation de l'immunité maternelle, ce qui conduirait au transfert de molécules inflammatoires de la mère vers le fœtus en passant la barrière placentaire. Il est intéressant de noter que l'effet n'est pas présent chez les femelles, révélant une différence sexuelle, ce qui est en accord avec le nombre plus élevé de microglies phagocytaires chez les souris femelles nouveau-nées à l'état basal (Lynch, 2022 ; Nelson et al., 2017). A l'inverse, l'application d'un régime avec une faible teneur en oméga 3, comme retrouvé dans le régime occidental, durant la gestation et la lactation augmente la phagocytose des synapses par la microglie dans l'hippocampe chez les descendants murins au sevrage (Madore et al., 2020). Toutefois, cela conduit également à des troubles comportementaux, suggérant qu'une augmentation ou une diminution de l'élagage synaptique a des effets similaires au niveau fonctionnel. D'autres études se sont focalisées sur les fonctions neuroinflammatoires de la microglie. Premièrement, l'application d'un régime maternel HF ou l'exposition au plomb durant la période périnatale modifie la morphologie des microglies, induit un phénotype plus inflammatoire (expression de facteurs pro-inflammatoires augmentée) et conduit à une réaction exacerbée en cas d'un second stress dans l'amygdale et l'hippocampe des descendants jeunes (P6 et P30) et adultes (6 semaines) (Bordeleau et al., 2020 ; De Simone et al., 2023 ; Kang et al., 2014). Ces modifications s'accompagnent de troubles cognitifs à long terme (Bordeleau et al., 2022 ; Kang et al., 2014). En revanche, l'activation de l'immunité maternelle par l'acide polyinosinique-polycytidylique durant la gestation diminue la réactivité et induit un remaniement du transcriptome microglial chez les descendants, ce qui est associé à une dérégulation de l'activité neuronale chez les descendants durant le développement et chez l'adulte. L'ajout de microglies natives après le stress maternel permet de restaurer le phénotype (Hayes et al., 2022).

Ainsi, les microglies sont sensibles aux perturbations environnementales durant la période périnatale, ce qui modifie la structure et les fonctions de celles-ci, conduisant à des altérations à

court et long terme. De plus, 2 études suggèrent que les microglies des descendants mâles sont plus sensibles que celles des femelles. Enfin, aucune étude a ciblé la lactation, alors même qu'elle correspond au pic du développement cérébral et notamment de la synaptogenèse et de l'élagage synaptique, des processus impliquant la microglie.

4.2.2. Effets de perturbations de l'environnement maternel sur la réactivité astrocytaire dans la MA

L'implication et l'importance de la microglie dans la pathogenèse de la MA ont été montrées grâce aux nombreuses données de GWAS étudiant les facteurs de risque de la maladie. En effet, de nombreux facteurs de risque associés à la microglie et à l'inflammation ont été découverts tels que le récepteur au complément 1 (CR1), la clusterine, le cluster de différenciation 33 (CD33) ou encore TREM2 (Bellenguez et al., 2022). Par exemple, des mutations rares sur TREM2 augmentent par 3 à 5 fois le risque de développer la MA à début tardif (Guerreiro, Wojtas, et al., 2013). En parallèle, il a été montré que l'évolution de la DNF est corrélée positivement avec celle de l'inflammation (réactivité microgliale) et de la perte neuronale chez les patients atteints de la MA et dans des modèles murins (Ohm et al., 2021 ; Schindowski et al., 2006 ; Vautheny et al., 2021), et que l'utilisation d'anti-inflammatoires est un facteur protecteur de la maladie (Heneka et al., 2015).

Comme indiqué précédemment la microglie est sensible à l'environnement cellulaire et fonctionne comme une sentinelle. Dans la MA, la microglie migre vers les lésions amyloïdes et Tau, lesquelles vont pouvoir se fixer sur des récepteurs membranaires et activer la microglie (Vogels et al., 2019). Par exemple, les peptides A β vont se fixer sur les récepteurs de type Toll 4 (TLR4), déclenchant l'activation de nombreuses voies de signalisation, dont la principale est la voie NF κ B/ERK/MAPK (ERK pour kinase régulée par un signal extracellulaire, MAPK pour kinase activée par les mitogènes) (Wang et al., 2023). La lésion Tau peut activer la microglie par des voies qui ne sont pas encore clairement établies (Maphis et al., 2015 ; Morales et al., 2013 ; Wes et al., 2014). L'activation de ces voies a deux principales conséquences : (1) l'initiation de la phagocytose permettant l'élimination des peptides A β et des oligomères de protéines Tau (Hopp et al., 2018 ; Majerova et al., 2014), (2) la production et sécrétion de molécules pro-inflammatoires participant également à l'élimination des lésions (Wang et al., 2023). Ainsi, l'activation de ces mécanismes peut s'avérer bénéfique, bien que l'internalisation des lésions dans la microglie conduise également à les disséminer dans l'ensemble du cerveau (Hopp et al., 2018). A l'inverse d'un contexte physiologique où la présence du dommage/pathogène est transitoire, les lésions de la MA sont présentes de façon chronique. En ce sens, la microglie est continuellement activée, libérant en masse des molécules pro-inflammatoires, ce qui est toxique pour l'environnement cellulaire (Deczkowska et al., 2018). Par exemple, les facteurs pro-inflammatoires vont conduire

à une altération des synapses, entraînant une perte synaptique, et *in fine* la mort neuronale et les troubles cognitifs (Cai et al., 2022). Il est intéressant de constater que l'élimination des microglies dans un modèle murin d'amyloïdogenèse, les souris 5xFAD, ne modifie pas la quantité de lésions amyloïdes mais diminue la perte synaptique, la mort neuronale et améliore la cognition (Spangenberg et al., 2016). En plus de l'augmentation des facteurs pro-inflammatoires, la réactivité chronique des microglies conduit à une diminution de la phagocytose, empêchant l'élimination des débris cellulaires et des lésions. Néanmoins, d'autres études indiquent une augmentation de l'activité phagocytaire, conduisant notamment à une perte synaptique (Hong et al., 2016). Ces résultats ambivalents sont retrouvés pour de nombreuses fonctions gliales et sont probablement dus au stade durant lequel est observé le phénomène. En effet, les cellules gliales ont de nombreux phénotypes et il est préférable de voir leur évolution fonctionnelle et morphologique comme un *continuum*. Par ailleurs, il a été rapporté que la libération d'IL1 β par la microglie réactive active la voie P38/MAPK au niveau des neurones, activant des kinases ciblant la protéine Tau (Li et al., 2003). Ainsi, tandis que la lésion Tau agit sur la microglie, la microglie agit également sur la lésion Tau, mettant en évidence une relation réciproque et un cercle vicieux. Cette interaction microglie/neurone est également vraie pour l'interaction microglie/astrocyte : tandis que l'astrocyte est capable d'activer la microglie via la libération de la protéine C3, la microglie peut activer l'astrocyte par la libération d'IL1 α , de TNF α et de C1qa. Bien que les interactions ne soient pas clairement indiquées dans l'ensemble de la section 4., par souci de simplicité, il est important de voir la réactivité gliale comme une relation multidirectionnelle entre les différents acteurs cellulaires et les lésions (Vogels et al., 2019).

Nous avons indiqué dans la section 4.2.1. que la microglie était sensible aux perturbations de l'environnement maternel et que cela pouvait avoir des effets à court et long terme, suggérant que de telles altérations peuvent modifier durablement la microglie et participer au développement de maladies chez l'adulte, dont la MA. A ma connaissance, uniquement 2 études se sont intéressées à ce sujet. La première a utilisé un modèle murin transgénique dans lequel le gène de l'*App* endogène a été remplacé par le gène *APP* humain muté (souris « knock in » KI APP^{nl-f}/APP^{nl-f}). Ce travail indique que des stress maternels multiples durant la gestation augmentent progressivement la libération d'IL6 et de TNF α par la microglie avec l'âge chez les descendants KI APP^{nl-f}/APP^{nl-f} mâles âgés entre 12 et 18 mois. Cet effet est associé à une augmentation de la pathologie amyloïde et à des troubles comportementaux (Trojan et al., 2023). La seconde étude a montré qu'un stress maternel, en diminuant la nidification, durant la lactation augmente l'expression de CD68, révélant généralement une capacité phagocytaire augmentée, à 4 mois, mais diminue la réponse de la microglie aux peptides A β à 10 mois dans le cortex entorhinal des descendants APP^{swe}/APP^{dE9} mâles, ce qui est associé à une augmentation de plaques amyloïdes. Ainsi, à court terme la microglie aurait un profil plutôt bénéfique et à long terme, une fois la

pathologie amyloïde installée, plutôt délétère (Hoeijmakers et al., 2017). Par conséquent, ces deux études suggèrent qu'une modification de la microglie peut augmenter la pathologie amyloïde, même si aucun lien direct a été démontré. De plus, ces travaux montrent que l'application du stress maternel uniquement durant la lactation suffit à induire des effets durables. Il reste cependant à étudier l'effet sur la pathologie Tau, et l'existence d'une éventuelle différence liée au sexe.

OBJECTIF

De nombreuses études s'accordent pour dire qu'une perturbation durant la période périnatale peut avoir des conséquences dramatiques à long terme en modifiant l'architecture cérébrale, y compris de l'hippocampe, favorisant le risque de développer des troubles métaboliques, mais aussi cognitifs. Ainsi, étant donné que les troubles métaboliques et cognitifs constituent, respectivement, un facteur de risque majeur et une composante clinique clé de la MA, mais aussi que l'hippocampe est altéré précocement dans cette maladie, il semble possible que les altérations maternelles, incluant la malnutrition, puissent favoriser et/ou exacerber le développement de troubles neurologiques et de maladies neurodégénératives comme la MA. Afin d'étudier cette hypothèse, plusieurs équipes ont appliqué diverses perturbations durant la période périnatale, débutant généralement avant la gestation jusqu'à la fin de la lactation. Elles ont regardé les conséquences à court, moyen- et long terme sur les deux protéines majeures impliquées dans la pathogénicité de la MA mais aussi dans le développement cérébral, la protéine Tau et le peptide A β , et sur les troubles cognitifs et la neuroinflammation qui sont retrouvés dans cette maladie. La plupart des travaux tendent à dire qu'une altération maternelle durant cette période augmente la quantité de formes phosphorylées de la protéine Tau, de peptides A β et de la neuroinflammation, en lien dans la majorité des cas avec des troubles cognitifs chez les descendants sauvages. Il est important de noter que les quelques études ayant appliqué la perturbation maternelle uniquement durant la lactation (pic du développement cérébral) ont observé des effets similaires. A la suite de ces travaux, de rares équipes ont appliqué ce type de paradigme dans des modèles murins de la MA, plus particulièrement d'amyloïdogenèse, montrant effectivement qu'une perturbation durant cette période critique exacerbe la progression des lésions de la MA et des troubles associés chez la descendance. Toutefois, les conséquences sur la pathologie Tau ont été très peu explorées et sont contradictoires. De plus, très peu de ces travaux se sont intéressés aux conséquences à la fois chez les mâles et les femelles alors même qu'il est admis que la MA touche préférentiellement les femmes (Fisher et al., 2018), que les perturbations maternelles ont des conséquences différentes selon le sexe (Aiken & Ozanne, 2013 ; Bordeleau et al., 2020 ; Fernandes et al., 2021 ; Glendining et al., 2020) et que le SNC présente certains caractères distincts entre les mâles et les femelles (Bundy et al., 2017 ; Elkind et al., 2023).

Ainsi, les objectifs de cette thèse sont doubles :

- Le **premier objectif** vise à déterminer les conséquences, chez la souris, d'un régime maternel HF durant la lactation chez les descendants sauvages adultes mâles et femelles. Pour cela, nous étudierons les paramètres physiologiques et métaboliques, et cognitifs, à un âge où les processus liés au vieillissement ne sont pas encore apparus. De plus, afin d'identifier les modifications cellulaires et moléculaires hippocampiques sensibles au régime maternel HF chez la descendance, nous réaliserons une approche multi-omiques

(transcriptomique, protéomique et régulomique). Cette stratégie non-supervisée permet de découvrir potentiellement de nouvelles voies biologiques sensibles au régime maternel HF. Par exemple, ce type d'approche, utilisée avec succès, a permis d'identifier de nouveaux processus biologiques altérés aux cours du vieillissement et associés au déclin cognitif (Li et al., 2020 ; Lu et al., 2022). A ma connaissance, aucune stratégie similaire a été utilisée pour mettre en évidence les conséquences du régime maternel HF dans l'hippocampe des descendants adultes mâles et femelles.

- Le **second objectif** vise à déterminer les conséquences d'un régime maternel HF durant la lactation chez les descendants adultes mâles et femelles dans un modèle murin de tauopathie (souris THY-Tau22), mimant le versant Tau de la MA. Pour cela, nous étudierons les paramètres métaboliques et cognitifs, mais aussi les effets du régime maternel HF sur la pathologie Tau, la neuroinflammation, la synapse et la neurogenèse. Enfin, afin d'identifier de potentielles voies biologiques sensibles au régime maternel, nous effectuerons une analyse du transcriptome et du protéome hippocampique. Nous réaliserons l'ensemble de ces analyses dans les deux sexes afin de mettre en évidence un éventuel effet dimorphique.

MATERIEL ET METHODES

1. Protocole expérimental

Afin de mimer le versant Tau de la MA, le modèle murin THY-Tau22 (sous fond génétique de souris C57Bl6/J) généré au sein du laboratoire a été utilisé (Schindowski et al., 2006). Ce modèle de tauopathie surexprime l'ADNc de l'isoforme htau46 humaine mutée en G272V et P301S codant la forme 1N4R de la protéine Tau humaine mutée, sous le contrôle du promoteur neuronal Thy1.2. Ce promoteur permet d'induire l'expression du transgène autour de P6, n'impactant pas le développement du fœtus (Hirrlinger et al., 2005). Les souris THY-Tau22 étant hétérozygotes, il est possible de les comparer à leurs contrôles de portée. Les deux mutations, retrouvées chez les patients atteints d'une FTDP17, favorisent l'agrégation de la protéine Tau et *in fine* la formation de DNF comme retrouvé dans la MA et d'autres tauopathies. En accord avec la MA, la pathologie Tau se développe principalement dans l'hippocampe à partir de 3 mois et son évolution est corrélée à la neuroinflammation, mais aussi au déclin cognitif qui débute à l'âge de 6/7 mois (Laurent et al., 2017 ; Schindowski et al., 2006 ; Van der Jeugd, Blum, et al., 2013 ; Van der Jeugd et al., 2012 ; Van der Jeugd, Vermaercke, et al., 2013). Par ailleurs, à partir de l'âge de 9/10 mois, des altérations de la plasticité synaptique, notamment de la dépression à long terme, sont retrouvées (Ahmed et al., 2015 ; Burnouf et al., 2013 ; Van der Jeugd et al., 2011). Enfin, une neurodégénérescence et une atrophie cérébrale sont observées chez les animaux âgés (Schindowski et al., 2006, 2008). Bien que la plupart des études aient été effectuées chez les mâles, une étude récente indique une différence sexuelle avec une atteinte de la mémoire spatiale à court terme et une neuroinflammation plus importantes chez les mâles, tandis que la plasticité synaptique semble plus impactée chez les femelles (Kacířová et al., 2021).

56 souris femelles C57Bl6/J (W) primipares âgées de 8 semaines (Charles Rivers) ont été croisées avec des mâles THY-Tau22 (T) (2 femelles par mâle). Durant la lactation (de P0 à P21), les femelles ont été réparties de manière aléatoire entre un régime contrôle d'élevage (13,5% de graisse, Safe A03 ; C ; n = 28 mères) ou riche en graisse avec du sucrose (58% de graisse, Research Diets D12331 ; H ; n = 28 mères), générant 4 groupes : les souris WC, WH, TC et TH. La composition exacte des régimes est indiquée dans le [Tableau 1](#). A P1, la taille des portées a été ajustée à 6 petits par mère afin de limiter les biais de taille de portée (Dearden & Ozanne, 2023). Au sevrage (à P21), les descendants ont reçu un régime standard d'entretien (8,4% de graisse, Safe A04) et été répartis selon le sexe et le régime maternel (3 animaux par cage) jusqu'au sacrifice soit à l'âge de 4 mois (début de la pathologie Tau), soit à l'âge de 7 mois (début des troubles cognitifs). Le nombre d'individus par groupe est indiqué dans la [Figure 19](#). Un suivi de la masse pondérale, de la consommation de nourriture et d'eau de boisson a été effectué de façon hebdomadaire ([Figure 19](#)).

	Régime contrôle	Régime riche en graisse	Régime standard
Période	De P0 jusqu'à P21		De P21 jusqu'au sacrifice
Référence	Safe A03	Research diets D12331	Safe A04
% protéines	25,2	16,5	19,3
Sources des protéines	Protéines de poissons	Caséine, di-méthionine	Protéines de poissons
% lipides	13,5	58,0	8,4
Sources des lipides	Extraits de soja	Huile de soja (6%) Huile de coco (94%)	Extraits de soja
% glucides	61,3	25,5	72,4
Sources des glucides	Blé, maïs, orge	Maltodextrine, sucrose	Blé, maïs, orge
Minéraux	P, Ca, Na, K, Mg, Mn, Fe, Cu, Zn, Cl	P, Ca, Na, K, Mg, Mn, Fe, Cu, Zn, Cl, S, Cr, I, Se	P, Ca, Na, K, Mg, Mn, Fe, Cu, Zn, Cl
Vitamines	A, D3, B1, B2, B5, B6, B12, E, K3, niacine, acide folique, biotine, choline		
Kcal/Kg	3395	5558,5	3339

Tableau 1 : Composition en macronutriments et micronutriments des régimes alimentaires. Pourcentages de protéines, de lipides et de glucides pour chaque régime, et quantité de calories associées en kilocalories par kilogramme de masse corporelle (Kcal/Kg). Les sources de chaque macronutriments et micronutriments sont indiquées.

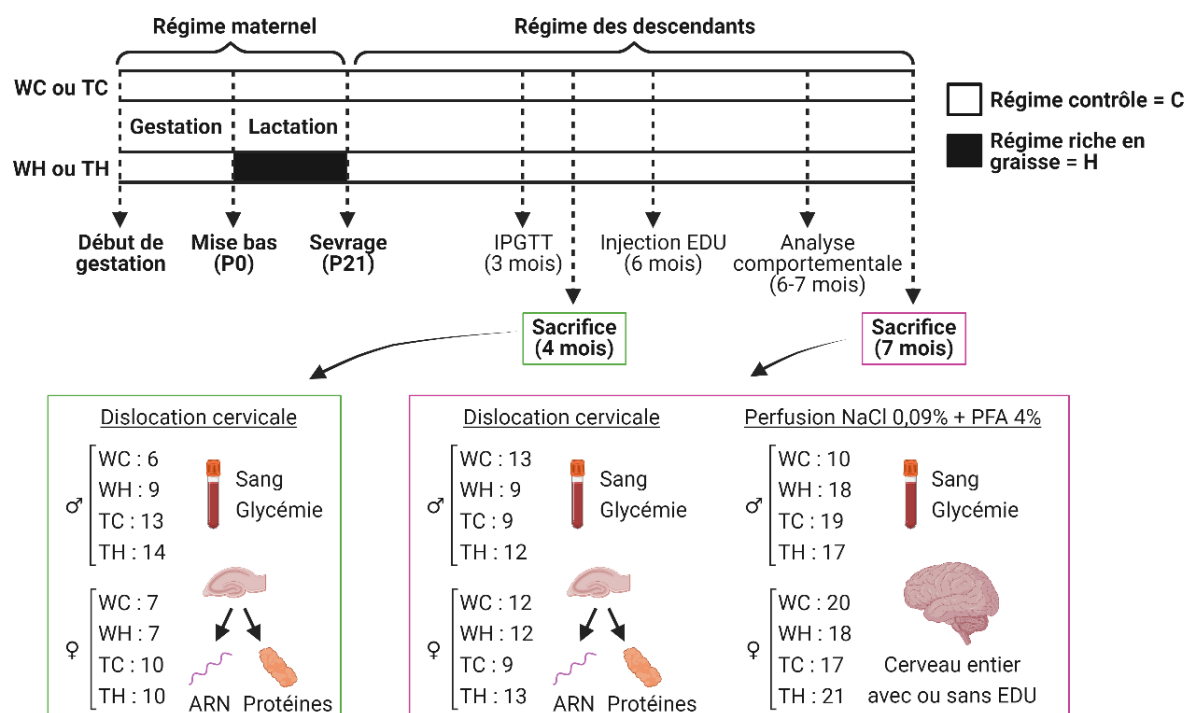


Figure 19 : Protocole expérimental. Les mères C57Bl6/J (W) ont reçu un régime contrôle (13,5% de graisse, C ; n = 28 mères) ou riche en graisse (58% de graisse, H ; n = 28 mères) durant la lactation, générant quatre groupes : les descendants TC et TH et leurs contrôles de portée WC et WH. Au sevrage, les descendants ont reçu un régime standard (8,4% de graisse) jusqu'au sacrifice à l'âge de 4 ou 7 mois (le nombre d'individus par groupe est indiqué dans le tableau X). Un test de tolérance au glucose par injection intrapéritonéale de glucose (IPGTT) a été effectué chez les animaux âgés de 3 mois. Des injections de 5-éthynyl-2'-désoxyuridine (EDU) et des tests comportementaux ont été effectués, respectivement, à 6 et 6-7 mois. Le nombre d'individus par groupe, la méthode de sacrifice et le matériel biologique récupéré sont indiqués sous le protocole expérimental. Figure créée avec BioRender.com (certificat n°PZ26CB7UQ1).

Durant l'ensemble du protocole expérimental, les souris ont été maintenues dans un environnement contrôlé au sein d'une animalerie exempte d'organisme pathogène spécifique (EOPS) de l'université de Lille. Le cycle jour/nuit est de 12h/12h. La température de l'hébergement est maintenue à 22°C et les souris ont un accès *ad libitum* à la nourriture et à la boisson. Tous les protocoles utilisés ont été approuvés par un comité d'éthique (protocole #8677-2017011213553351v3).

2. Analyse comportementale

Les expériences comportementales ont été effectuées chez les animaux âgés entre 6 et 7 mois en aveugle (l'expérimentateur n'a pas connaissance du génotype et du phénotype de l'individu). L'ensemble de ces expériences a été réalisé sur la plateforme lilloise d'exploration fonctionnelle et d'imagerie *in vivo* (plateformes lilloises en Biologie & Santé (PLBS), UAR 2014, US 41).

2.1. Champs libre ou *open field*

Avant d'effectuer des tests de mémoire, il est indispensable de s'assurer que les souris n'ont pas de déficit moteur ou une anxiété qui serait susceptible d'être un facteur confondant dans les conclusions des tests de mémoire. Afin d'étudier l'activité motrice spontanée, le test le plus couramment utilisé est le test en champs libre (en anglais « open field »). Les souris sont placées individuellement dans une cage d'actimétrie infrarouge (45 cm x 45 cm x 35 cm ; LE8816, BIOSEB) située dans une pièce éclairée à 40 lux (**Figure 20**). Chaque cage possède deux faisceaux infrarouges présents le long des 4 parois, un premier à 1 cm et un second à 7 cm du fond, permettant la mesure des mouvements, respectivement, horizontaux et verticaux. Lors du test, chaque souris est placée au centre de la cage et a libre accès d'explorer ce nouvel environnement pendant 10 min. Plusieurs paramètres sont enregistrés telles que la vitesse et la distance parcourue. Les données sont recueillies et traitées informatiquement par le logiciel Actitrack (BIOSEB).

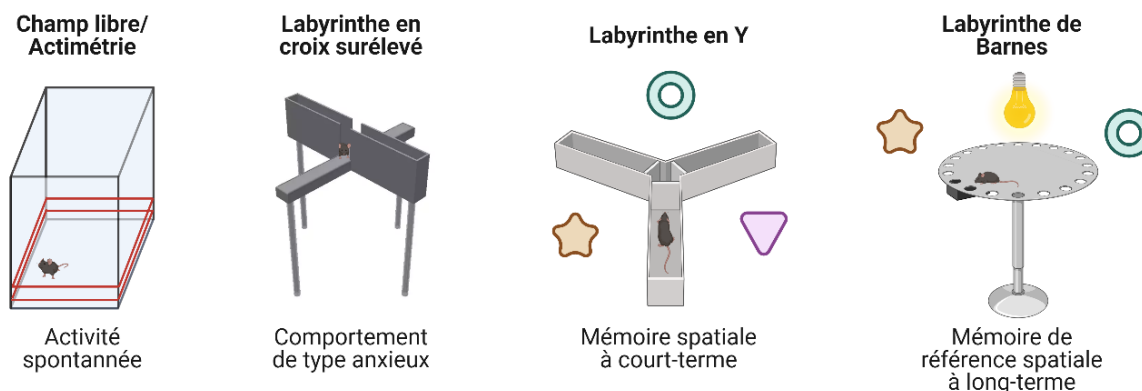


Figure 20 : Tests comportementaux. L'actimétrie, le labyrinthe en croix surélevé, le labyrinthe en Y et le labyrinthe de Barnes ont été réalisés afin d'étudier l'activité spontanée, le comportement de type anxieux, et la mémoire spatiale à court et long terme. Figure créée avec BioRender.com (certificat n°RB26CB7T02).

2.2. Labyrinthe en croix surélevé

Le second paramètre à étudier avant d'effectuer des tests de mémoire est le comportement de type anxieux. Celui-ci peut s'analyser grâce au test du labyrinthe en croix surélevé (en anglais « elevated plus maze », EPM) (**Figure 20**). Ce test est basé sur la préférence des souris pour les endroits clos et sombres, comparativement aux endroits ouverts et éclairés (Pellow et al., 1985). Les souris sont placées individuellement sur une croix surélevée de 80 cm, constituée de 2 bras cloisonnés (dits fermés) et 2 bras non-cloisonnés (dits ouverts), ayant respectivement une luminosité de 50-60 lux et de 170-180 lux (Viewpoint). La souris est placée au centre de la croix et a libre accès d'explorer le labyrinthe pendant 5 min. Plusieurs paramètres sont mesurés tels que la vitesse, la distance parcourue et le temps passé dans les bras fermés et ouverts par le logiciel EthoVision XT14 (Noldus). L'analyse consiste à effectuer le rapport entre le temps parcouru dans les bras fermés par rapport au temps total. Une souris avec un comportement de type anxieux passera plus de temps dans les bras fermés.

2.3. Le labyrinthe en Y

Le test du labyrinthe en Y permet d'évaluer la mémoire spatiale à court terme, laquelle met en jeu l'hippocampe. Le labyrinthe est constitué de trois bras formant un « Y » (**Figure 20**). Chaque bras mesure 22 cm de long, 6,4 cm de large et 15 cm de haut. Les murs sont blancs et opaques. Des indices spatiaux sont placés autour du labyrinthe afin de permettre à la souris de se repérer dans l'espace. Le labyrinthe est rempli à moitié de litière afin que la souris soit dans un environnement plus serein et puisse voir les repères spatiaux, tout en évitant qu'elle sorte du labyrinthe. Le test se déroule en deux phases : une première étape d'apprentissage puis une seconde étape de test. Durant l'apprentissage, la souris est placée à l'extrémité du bras de départ et un des deux autres bras est fermée (bras dit « nouveau »). La souris a libre accès au bras de départ et au bras dit « familier » durant 5 min, puis elle retourne dans sa cage durant 2 min. La position des bras nouveaux et familiers est fixée aléatoirement en fonction des souris et la litière est mélangée après

chaque passage pour éviter les biais liés à l'odeur et à une éventuelle préférence de position. Ensuite, durant la phase de test, la souris est placée dans le labyrinthe au niveau de l'extrémité du bras de départ et elle a libre accès aux 3 bras pendant 1 min. Si la souris a appris la localisation du bras nouveau grâce aux repères spatiaux, elle passera plus de temps dans ce bras lors de la phase de test. En effet, la souris, qui a un comportement exploratoire, a un attrait pour la nouveauté. Le temps passé dans chaque bras durant les deux phases a été enregistré par le logiciel Ethovision XT14 (Noldus). Pour la phase d'apprentissage, le pourcentage de temps passé dans le bras familier par rapport au temps passé dans les bras familier et de départ a été calculé. Pour la phase de test, le pourcentage de temps passé dans le bras nouveau par rapport au temps passé dans les bras familier et nouveau a été calculé.

2.4. Le labyrinthe de Barnes

Le labyrinthe de Barnes permet de mesurer la mémoire spatiale de référence à long terme et constitue une tâche dépendante de l'hippocampe (Barnes, 1979 ; Pitts, 2018) (**Figure 20**). Ce labyrinthe est constitué d'une plateforme circulaire surélevée en polychlorure de vinyle (PVC) blanc (80 cm de hauteur, 120 cm de diamètre), comportant 40 trous (5 cm de diamètre) espacés de manière égale et situés à 5 cm du bord. Une boîte d'échappement noire est placée sous un de ces 40 trous. La plateforme est entourée de repères spatiaux qui permettent à l'animal de se souvenir de la position de la boîte d'échappement. De plus, pour encourager la souris à trouver et à entrer dans la boîte, une lumière vive est placée au-dessus du labyrinthe (900 lux). Le test commence par une phase d'habituation durant laquelle la souris est placée au centre du labyrinthe et a libre accès d'explorer celui-ci pendant 3 min. Le lendemain débute la phase d'apprentissage qui dure 4 jours avec 3 essais par jour. Pour chaque essai, la souris est placée dans un tube en PVC au centre du labyrinthe pendant 3 sec, puis celui-ci est retiré et la souris a libre accès d'explorer le labyrinthe pour trouver la boîte d'échappement grâce aux repères spatiaux pendant 3 min. Si une souris n'entre pas dans la boîte d'échappement, elle est gentiment guidée vers celle-ci et y passe 60 sec avant de retourner dans sa cage. L'intervalle entre les essais est de 15 min. Après chaque essai le labyrinthe est nettoyé à l'éthanol 70%, et est tourné d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre entre chaque jour. Pour chaque essai, la distance parcourue, la vitesse et le temps pour trouver le trou cible sont mesurés par le système Ethovision XT14 (Noldus). Une souris ayant appris la position de la boîte d'échappement au fur et à mesure des essais grâce aux repères spatiaux mettra moins de temps et parcourra moins de distance pour aller dans celle-ci. L'étape de rétention a lieu 24 h et 72 h après le dernier essai. Chaque souris est placée dans le labyrinthe sans la boîte d'échappement pendant 2 min. Le temps passé dans chaque quadrant est mesuré. Une souris ayant mémorisé la position de la boîte d'échappement grâce aux repères spatiaux passera plus de temps dans le quadrant contenant initialement la boîte d'échappement durant la phase d'apprentissage. Le nombre de souris ayant exploré la zone

« élargie », correspondant au trou cible et aux deux trous voisins, a été calculé. De plus, pour l'analyse de la phase de rétention, les souris explorant le labyrinthe pendant moins de 30 sec ont été exclues (1 souris WC mâle, 1 souris WH mâles, 4 souris TC mâles, 2 souris TH mâles, 2 souris TC femelles et 1 souris TH femelle).

3. Sacrifice et prélèvement des tissus cérébraux

Les souris ont été sacrifiées à l'âge de 4 ou de 7 mois, après 6 h de jeune. Les animaux âgés de 4 mois et une partie des animaux âgés de 7 mois ont été sacrifiés par dislocation cervicale. Les cerveaux ont été retirés et les hippocampes disséqués, avant d'être congelés dans de la glace carbonique et stockés à -80°C pour les analyses de biologie moléculaire et de biochimie. L'autre partie des animaux âgés de 7 mois a été anesthésiée par injection de sodium pentobarbital, puis perfusée par voie intracardiaque avec une solution saline 0,9% et du paraformaldéhyde (PFA) 4% afin d'exsanguiner et de fixer les tissus. Les cerveaux ont été retirés et post-fixés dans du PFA 4% durant 24 h, puis incubés dans une solution de sucrose 30% diluée dans un tampon phosphate salin (PBS) durant 2 jours, avant d'être congelés dans du 2-méthyl-butane à -40°C durant 1 min et stockés à -80°C. Ces cerveaux ont été utilisés pour les analyses d'immunohistochimie et d'immunofluorescence. De plus, parmi ces souris âgées de 7 mois, un sous-groupe a été au préalable injecté avec du 5-éthynyl-2'-déoxyuridine (EDU ; 900584, Sigma-Aldrich) (voir section 7.) pour l'étude de la NHA. Les cerveaux de ce groupe n'ont pas été congelés et stockés dans une solution de PBS contenant 0,2% d'azide. La [Figure 19](#) indique le nombre de souris pour chaque utilisation et méthode de sacrifice.

4. Mesure de la glycémie

La glycémie (taux de glucose dans le sang) a été mesurée chez les souris âgées de 7 mois (au moment du sacrifice) après 6 h de jeune (condition post-absorptive). Une goutte de sang, obtenue après incision de la veine caudale, est déposée sur une bandelette OneTouche reliée à un glucomètre OneTouch Verio Flew.

5. Test de tolérance au glucose

La tolérance au glucose a été analysée chez les animaux âgés de 3 mois en injectant du glucose par voie intrapéritonéale (IPGTT) après 6 h de jeune. Ce test consiste à injecter une charge en D (+) glucose (1 g/Kg ; G8270, Sigma-Aldrich) et à suivre la réponse de l'organisme en mesurant la glycémie (voir section 4. pour le protocole) à 0, 15, 30, 60, 90 et 120 min suivant l'injection.

6. Mesure des paramètres biochimiques plasmatiques

Le sang a été collecté par la veine caudale après 6 h de jeune juste avant que les animaux soient sacrifiés (7 mois). Le sang a été centrifugé à 1500 g pendant 5 min à 4°C afin de récupérer le plasma (surnageant) dans de nouveaux tubes, stockés à -80°C jusqu'à l'analyse. La concentration plasmatique d'insuline a été mesurée en utilisant le kit ELISA (technique d'immunoabsorption par enzyme liée) de dosage de l'insuline murine (pas de réaction croisée avec la pro-insuline ; 10-1247-01, Mercodia AB) et en suivant les instructions du fournisseur. Des kits commerciaux ont été utilisés pour mesurer les concentrations plasmatiques de cholestérol total (CT) (MG981813, Thermo Fisher Scientific), de triglycérides (TG) (157109910026, Diasys) et d'acides gras libres (AGL) (157819910935, Diasys). Ces dosages sont colorimétriques et l'absorbance a été lue avec un analyseur biochimique (Konelab20, Thermo Fisher Scientific). L'ensemble de ces dosages a été fait en collaboration au sein du laboratoire « Récepteurs Nucléaires, Maladies Cardiovasculaires et Diabète » (U1011), et plus particulièrement par Emmanuelle Vallez et le Pr. Anne Muhr-Tailleux.

7. Analyse de la neurogenèse hippocampique adulte

7.1. Injection du 5-éthynyl-2'-déoxyuridine (EDU)

Afin d'étudier la NHA, un sous-groupe de souris âgées de 6 mois a été injecté avec de l'EDU (900584, Sigma-Aldrich), un analogue de la thymidine modifié qui s'incorpore à l'ADN lors de sa réplication après une division cellulaire (Endaya, 2016) (**Figure 21 B**). 50 mg d'EDU par kilogramme de masse corporelle ont été injectés 2 fois par jour (9h et 15h) pendant 3 jours, 21 jours avant le sacrifice (**Figure 21 A**).

7.2. Révélation de l'EDU

Les cerveaux des souris âgées de 7 mois injectées avec l'EDU ont été coupés afin d'obtenir des coupes flottantes coronales de 35 µm d'épaisseur en utilisant un cryostat. L'EDU est marqué avec un fluorochrome en utilisant le kit Click-iT EDU 647 nm et en suivant les instructions du fournisseur (BCK-EDU647, Sigma-Aldrich). Brièvement, la modification de l'EDU permet la fixation spécifique d'un fluorochrome via une réaction de type « click », permettant ainsi la visualisation de l'EDU (**Figure 21 B**). Le marquage EDU a été réalisé sur une série de coupes de 35 µm séparées chacune par 350 µm. Les images ont été prises à l'aide d'un scanner de lames (Axioscan Z1, Zeiss) avec un objectif 20X. Le nombre de cellules ayant intégré l'EDU dans leur génome (cellules positives à l'EDU) au niveau de la SGZ du GD de l'hippocampe a été compté manuellement sur les coupes coronales en série représentant la totalité de l'hippocampe.

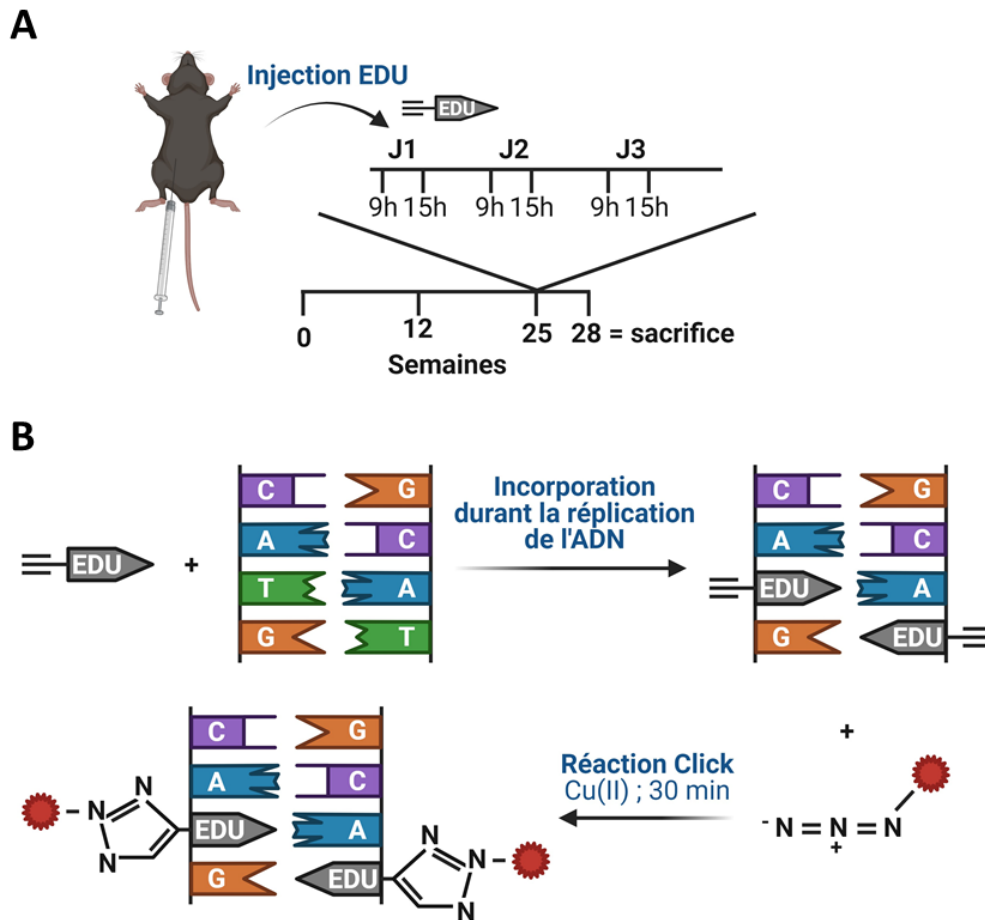


Figure 21 : Etude de la neurogenèse par injection de 5-éthynyl-2'-déoxyuridine (EDU). **(A)** L'EDU a été injecté par voie intrapéritonéale 3 semaines avant le sacrifice à l'âge de 7 mois, à raison de 2 injections par jour (9 h et 15 h) pendant 3 jours. **(B)** L'EDU s'incorpore lors de la phase de réplication de l'ADN. Il est révélé sur des coupes histologiques par ajout d'un fluorochrome lors d'une réaction de type « Click ». Adaptée à partir de Endaya, 2016. Figure créée avec BioRender.com (certificat n°RR26CB7TTA).

8. Analyse de biologie moléculaire

8.1. Extraction des ARN

Les ARN totaux ont été extraits à partir des hippocampes congelés en utilisant un kit d'extraction des ARN pour tissu lipidique (RNeasy Lipid Tissue Mini kit, 1023539, QIAGEN). Ce kit est basé sur la méthode de séparation phénol-chloroforme-isothiocyanate de guanidine. Les hippocampes ont été homogénéisés dans 900 µL de tampon de lyse (QIAzol) en utilisant un polytron (PT2500E, Kinematica), puis 200 µL de chloroforme ont été ajoutés à l'homogénat pour lyser les cellules. Après centrifugation (12000 g, 15 min, 4°C), deux phases sont obtenues : une phase organique (solvants) et une phase aqueuse contenant les ARN totaux, les protéines et l'ADN génomique se trouvant à l'interphase. La phase aqueuse a été prélevée et les ARN ont été précipités par ajout de 700 µL d'éthanol 70%. Ils ont alors été fixés sur colonne par liaisons hydrogènes, lavés et enfin élués par ajout de 40 µL d'eau dépourvue de RNase. La quantité et la qualité des ARN extraits ont été mesurées en utilisant un fluoromètre (Qubit, Thermo Fisher

Scientific) et un appareil d'électrophorèse capillaire (Bioanalyzer, Agilent). Tous les échantillons ont un nombre d'intégrité de l'ARN (en anglais « RNA integrity number », RIN) supérieur à 7, un ratio 28S/18S supérieur à 1,6 et une quantité d'ARN suffisante pour effectuer les qPCR et le séquençage des ARN (voir section 8.3.).

8.2. Réaction en chaîne par polymérase quantitative (qPCR)

La réaction en chaîne par polymérase quantitative (qPCR) est effectuée à partir des extraits d'ARN d'hippocampe stockés à -80°C.

8.2.1. Transcription inverse (RT)

Pour chaque échantillon, 500 ng d'ARN total ont été rétro-transcrits à l'aide du kit de transcription inverse en ADNc à haute capacité (4368814, Applied Biosystems) et d'un thermocycleur (Veriti, Applied Biosystems). Le programme est le suivant : 10 s à 52°C, 2 h à 37°C, 5 min à 85°C. Les ADNc ont été stockés à -80°C jusqu'à utilisation.

8.2.2. qPCR par la méthode SYBR green

Les échantillons contenant les ADNc ont été dilués au 1/10^{ième}. Dans chaque puits sont déposés 2 µL de produit de RT dilués avec 8 µL d'une solution contenant 5 µL de mix SYBR green (4367659, Applied Biosystems), 2,8 µL d'eau dépourvue de RNase, 0,1 µL d'amorce sens et 0,1 µL d'amorce anti-sens. La liste des amorces est indiquée dans le **Tableau 2**. Le SYBR green est un agent intercalant de l'ADN qui émet une fluorescence quand il est intercalé dans de l'ADN double brin, permettant de quantifier l'ADNc d'intérêt amplifié. La qPCR a été réalisée à l'aide d'un thermocycleur (StepOnePlus, Applied Biosystems) en utilisant le programme suivant : 2 min à 50°C, 10 min à 95°C, (15 s à 95°C, 25 s à 60°C) fois 40 cycles, 15 s à 95°C. La courbe de fusion est obtenue en augmentant de 1°C la température toutes les minutes à partir de 60°C jusqu'à 95°C. La *peptidylprolyl isomérase A (Ppia)* a été utilisée comme gène de référence.

8.2.3. qPCR par la méthode Taqman

Les échantillons contenant les ADNc ont été dilués au 1/10^{ième}. Dans chaque puits sont déposés 4 µL de produit de RT dilués avec 12 µL d'une solution contenant 7,5 µL de mix Taqman (4369016, Applied Biosystems), 3,75 µL d'eau dépourvue de RNase, 0,75 µL d'amorces sens, anti-sens et de la sonde Taqman. La liste des amorces est indiquée dans le **Tableau 3**. La sonde Taqman est un fluorophore qui s'hybride à l'ADNc d'intérêt. Lors de la synthèse du brin complémentaire par la Taq polymérase, son activité exonucléase 5'-3' permet la libération du désactivateur lié à la sonde Taqman et ainsi l'émission de fluorescence par le fluorophore, permettant de quantifier l'ADNc d'intérêt amplifié. La qPCR a été réalisée à l'aide d'un thermocycleur (StepOnePlus, Applied Biosystems) en utilisant le programme suivant : 2 min à 50°C, 10 min à 95°C, (15 s à 95°C, 25 s à 60°C) fois 40 cycles, 15 s à 95°C. *Ppia* a été utilisée comme gène de référence.

Amorces	Numéro d'accension	Amorce sens	Amorce anti-sens	Longueur de l'amplicon
<i>Arc</i>	NM_018790.3	CACTCTCCCGTGAAGCCATT	GGTGCCACACATACTGAA	152
<i>Ccl3</i>	NM_011337.2	TGCCCTTGCTGTCTCTCT	GTGGAATCTCCGGCTGTAG	112
<i>Cd68</i>	NM_009853.1	GACCTACATCAGAGCCCGAGT	CGCCATGAATGTCCACTG	95
<i>Clcl4</i>	NM_013652.2	GCCCTCTCTCTCTTGTCT	GAGGGTCAGAGCCATTG	72
<i>Clec7a</i>	NM_020008.2	ATGGTTCTGGGAGGATGGAT	GCTTCTGGGGAGCTGTAT	72
<i>Cxcl5</i>	NM_009141.3	CCTGGTCCGGGATCTTGT	CATGAATGGCGAGATGGAA	81
<i>Fos</i>	NM_010234.2	CGGGTTTCAACGCCGACTA	TTGGCACTAGAGACGGACAGA	166
<i>Gfap</i>	NM_010277.3	CGCGAACAGGAAGAGCGCCA	GTGGCGGGCCATCTCTCT	104
<i>Il1α</i>	NM_010554.4	TTGGTTAAATGACCTGCAACA	GAGCGCTCACGAACAGTTG	122
<i>Itgax</i>	NM_021334.2	ATGGAGCCTCAAGACAGGAC	GGATCTGGGATGCTGAAATC	62
<i>Jun</i>	NM_010591.2	CTTTAAAGAGGAACCGCAGACC	CGCTTCTGCTCCACTTTGAT	111
<i>MAPT</i> humain	NM_016835.4	GTACGGGTTGGGGGACAGGA	CCCGGTTCTCAGATCCGTC	129
<i>Mapt</i> murin	NM_001038609.2	AGCAGGCATCGGAGACAC	CATTTCTGTCTGTCTTTGC	91
<i>Ppia</i>	Nm_008907.1	AGCATACAGGTCTGGCATC	TTCACCTTCCAAAGACCAC	126
<i>Tnfa</i>	NM_013693.2	TGCCTATGTCTCAGCCTCTTC	GAGGCCATTTGGGAACCTCT	116
<i>Zif268</i>	NM_007913.5	CCGAGCGAACAACCCTATGA	AGGCTGAAAAGGGGTTCAGG	197

Tableau 2 : Amorces utilisées pour les qPCR effectuées en SYBR green.

Amorces	Numéro d'accension	Identifiant	Longueur de l'amplicon
<i>C1qa</i>	NM_007572.2	Mm00432142_m1	80
<i>C1qb</i>	NM_009777.2	Mm01179619_m1	75
<i>C1qc</i>	NM_007574.2	Mm00776126_m1	153
<i>Trem2</i>	NM_001272078.1	Mm04209424_g1	90
<i>Ppia</i>	NM_008907.1	Mm02342430_g1	148

Tableau 3 : Amorces utilisées pour les qPCR effectuées en Taqman.

8.2.4. Quantification

Afin de quantifier l'expression du gène d'intérêt, le cycle seuil (Ct), correspondant au nombre de cycles permettant une détection au-dessus du bruit de fond, a été déterminé pour le gène d'intérêt et le gène de référence. Le Ct du gène de référence a été soustrait à celui du gène d'intérêt afin d'obtenir le delta-Ct. Ensuite, la moyenne des delta-Ct du groupe contrôle a été soustraite au delta-Ct afin d'obtenir le delta-delta-Ct et de pouvoir comparer les groupes entre eux. Pour faciliter la comparaison, les delta-delta-Ct ont été linéarisés puis exprimés en pourcentage du groupe contrôle.

8.3. Analyse du transcriptome hippocampique par séquençage des ARN (RNA-seq)

8.3.1. Analyse par RNA-seq

Le RNA-seq a été effectué en collaboration avec la plateforme GenomeEast de Strasbourg, membre du consortium « France Génomique ». Les librairies du RNA-seq ont été générées à partir de 300 ng d'ARN totaux (n = 4 par groupe pour les mâles et n = 5 par groupe pour les femelles) en utilisant les kits de préparation des librairies d'ARN messagers (ARNm) (TruSeq Stranded mRNA Library Prep kit, 20020595, Illumina) et IDT for Illumina-TruSeq RNA UD Indexes (96 indexes, 96 échantillons ; 20040871, Illumina), selon les instructions du fournisseur. Brièvement, après purification à l'aide de séquences poly-T attachées à des billes magnétiques, les ARNm ont été clivés et copiés en un premier brin d'ADN complémentaire (ADNc) à l'aide, respectivement, de cations divalents, et d'une transcriptase inverse et d'amorces aléatoires. La spécificité du brin a été obtenue en remplaçant la désoxythymidine triphosphate (dTTP) par une déoxyuridine triphosphate (dUTP) pendant la synthèse du deuxième brin d'ADNc à l'aide d'une polymérase I et de RNase H. Après ajout d'une seule base adénine (A) et la ligature ultérieure d'un adaptateur sur les fragments d'ADNc double brins, les produits ont été purifiés et enrichis par réaction en chaîne par polymérase (PCR) [30 s à 98°C ; (10 s à 98°C, 30 s à 60°C, 30 s à 72°C) x 12 cycles ; 5 min à 72°C] afin de créer la bibliothèque d'ADNc. Les amorces PCR excédentaires ont été éliminées par purification à l'aide de billes sélectives SPRI (wsr-410564, Beckman-Coulter). La qualité de la bibliothèque d'ADNc finale a été vérifiée et quantifiée par électrophorèse capillaire [taille moyenne des fragments comprise entre 200 et 600 paires de bases (pb) et présence limitée de dimères d'adaptateurs (bande de 120-130 pb)]. Le séquençage a été effectué sur les appareils Illumina Genome HiSeq 4000 et NextSeq 2000 sous forme de lectures simples des 50 premières bases des extrémités terminales des fragments, conformément aux instructions du fournisseur. Une lecture correspond à une séquence nucléotidique dont les bases ont été lues par le séquenceur.

8.3.2. Traitement des données pour les descendants sauvages

Le traitement des données a été effectué en collaboration avec la plateforme GenomeEast de Strasbourg jusqu'à l'analyse d'enrichissement dans les voies biologiques.

Le logiciel Cutadapt version 1.10 (--anywhere "A{100}" --quality-cutoff 20,20 --adapter AGATCGGAAGAGCACACGTCTGAACTCCAGTCAC --minimum-length 40) a été utilisé pour retirer les adaptateurs, les bases de faible qualité (score de qualité Phred inférieur à 20), puis pour éliminer les lectures plus courtes que 40 pb. Les lectures correspondant à des séquences d'ARN ribosomaux (ARNr) ont également été retirées. Ensuite, les lectures ont été replacées sur l'assemblage mm10 du génome de *Mus musculus* à l'aide du logiciel STAR version 2.5.3a (--twopassMode Basic) (Dobin et al., 2013). L'expression des gènes a été quantifiée à l'aide du logiciel htseq-count version 0.6.1p1 (--mode union --minqual 10) (Anders et al., 2015) et l'annotation

des gènes a été effectuée à l'aide du logiciel Ensembl version 102. L'analyse de l'expression différentielle a été réalisée à l'aide du logiciel R en utilisant le module DESeq2 version 1.16.1 (Bioconductor) (Benjamini & Hochberg, 1995). Les valeurs p ont été ajustées pour les comparaisons multiples en utilisant la méthode de Benjamini et Hochberg.

A partir de la matrice d'expression, une analyse d'enrichissement des ensembles de gènes (en anglais « gene set enrichment analysis », GSEA) a été réalisée à l'aide du logiciel GSEA version 4.3.2. disponible sur www.gsea-msigdb.org. Nous avons comparé nos données d'expression à une bibliothèque de 10673 ensembles de gènes regroupés selon leur ontologie dans la base de données Gene Ontology (GO) (7842 selon le processus biologique, 1028 selon le composant cellulaire et 1803 selon la fonction moléculaire ; m5.all.v2022.1.Mm.symbols.gmt). La valeur statistique (valeur p nominale) du score d'enrichissement (ES) a été estimée en effectuant 1000 permutations d'ensembles de gènes. Le score d'enrichissement a été normalisé (NES) pour tenir compte de la taille de l'ensemble de gènes. Pour prendre en compte les tests multiples effectués sur les 10673 ensembles de gènes, nous avons calculé le taux de fausse découverte (FDR) et fixé un seuil de FDR à 25%, ce qui correspond au seuil recommandé dans le guide des utilisateurs fourni par GSEA. La totalité des ensembles de gènes passant le seuil a été représentée sous la forme d'un réseau à l'aide du logiciel Cytoscape version 3.9.1. Les groupes d'ensembles de gènes (en anglais « cluster ») ont été automatiquement annotés à l'aide de l'algorithme SCPS (en anglais « spectral clustering of protein sequences » ; colonne de l'annotation : nom, algorithme de l'annotation : mots adjacents, 3 mots par annotation). Les *clusters* comportant moins de 5 ensembles de gènes ont été supprimés afin de permettre une meilleure visualisation. Par ailleurs, à l'issue de l'analyse GSEA, nous avons effectué une analyse LEA (en anglais « leading edge analysis ») des ensembles de gènes communs liés à la mitochondrie entre les mâles et les femelles, afin d'identifier si les gènes les plus impliqués dans l'enrichissement de ces ensembles de gènes sont similaires entre les deux sexes. Les gènes participant à l'enrichissement d'au moins 50% des ensembles de gènes utilisés dans l'analyse LEA pour chaque sexe ont été conservés et considérés comme les gènes les plus pertinents.

Les données de RNA-seq de cette étude ont été déposées dans la base de données *Gene Expression Omnibus* (GEO) du *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) et sont consultables avec le numéro GSE167123.

8.3.3. Traitements des données pour les descendants THY-Tau22

Le traitement des données a été effectué en collaboration avec la plateforme Bilille (PLBS, UAR 2014, US 41), plus particulièrement la Pr Guillemette Marot et Marie Fourcot.

L'analyse primaire des données brutes de séquençage a été réalisée à l'aide du programme nf-core/rnaseq version 3.12 (Patel et al., 2024). Les fichiers FastQ bruts ont été qualitativement nettoyés et les adaptateurs retirés avec le logiciel Trim Galore version 0.6.7 (https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/trim_galore/). Les lectures ont été alors alignées avec le logiciel STAR version 2.7.9a (Dobin et al., 2013) sur le génome GRCm39 de la base de données Ensembl 110 et l'expression des gènes annotés a été quantifiée à l'aide du logiciel Salmon version 1.10.1 en mode cartographie (Patro et al., 2017). Ensuite, l'analyse de l'expression différentielle a été réalisée avec le programme DESeq2 version 1.34.0 sur le logiciel R (Love et al., 2014), et les histogrammes des valeurs p ont été tracés pour vérifier l'hypothèse d'uniformité des valeurs p brutes. Les valeurs p ont ensuite été ajustées avec la méthode de Benjamini et Hochberg pour contrôler le taux de fausse découverte (Benjamini & Hochberg, 1995) et les gènes ont été déclarés différentiellement exprimés si les valeurs p ajustées étaient inférieures à 0,05 et les valeurs absolues du Log2(facteur de variation) supérieures ou égales à 0,26.

Ensuite, à partir des gènes significativement dérégulés dans une des trois conditions (TC 4M vs TC 7M, TC 4M vs TH 7M et TH 4M vs TH 7M), une analyse k-moyenne a été réalisée. Le nombre de groupes de gènes a été choisi selon le critère du coude sur le graphique de la somme des carrés en fonction du nombre de groupes de gènes. Chaque groupe de gènes a été représenté par des boîtes à moustache, après que les données d'expression de chaque gène aient été centrées et réduites. Les groupes de gènes présentant un profil intéressant (modification induite par le régime maternel HF) ont été sélectionnés, puis une analyse d'enrichissement par sur-représentation a été effectuée sur les gènes de chaque cluster avec le package R clusterProfileR et la base de données KEGG.

9. Analyse biochimique

9.1. Extraction protéique

Les protéines hippocampiques ont été extraites à partir des tissus congelés et stockés à -80°C. Les hippocampes ont été soniqués sur glace dans 200 µL de tampon Tris contenant 10% de sucrose (pH 7,4) et homogénéisés sur roue durant 1 h à 4°C. Les homogénats ont été stockés à -80°C jusqu'à utilisation. La concentration en protéines a été mesurée en effectuant un dosage colorimétrique basé sur l'acide bicinchoninique (BCA ; 1023539, Thermo Fisher Scientific). Brièvement, 25 µL d'échantillon dilués au 1/10^{ième} dans de l'eau milli-Q, et une gamme de sérum albumine bovine (SAB) allant de 0 à 2000 µg de protéines par millilitre ont été déposés sur une plaque 96 puits. Ensuite, 200 µL de réactifs par puits (196 µL de réactif A + 4 µL de réactif B) ont été ajoutés. Après 30 min à 37°C, l'absorbance a été mesurée à 570 nm en utilisant un photomètre (Multiskan FC, Thermo Fisher Scientific).

9.2. Immuno-empreinte

Les protéines ont été diluées volume à volume dans une solution de dépôt : dodécylsulfate de lithium (LDS, NP0009, Invitrogen) 4X (pH 8,4) pour dénaturer les protéines et du dithiothréitol (DTT, NP0007, Invitrogen) 10X, un agent réducteur qui permet de charger négativement les protéines (pour 1 mL : 500 µL de LDS, 200 µL de DTT et 300 µL d'eau osmosée). Les protéines diluées ont été chauffées 10 min à 100°C. Ensuite, 10 µg de protéines de chaque échantillon ont été séparées en fonction de la masse moléculaire par électrophorèse sur gel polyacrylamide (Criterion Bis-Tris 4-12%, Biorad). La migration s'est effectuée à 200 volt pendant 1 h dans un tampon de migration MOPS 20X (NP0001-02, Biorad), puis les protéines séparées ont été transférées à 100 volt pendant 40 min sur une membrane de nitrocellulose de 0,45 µm d'épaisseur (10600002, Amersham). Une coloration au rouge ponceau (ponceau 2R 0,2%, acide trichloracétique 3%) a été réalisée pour s'assurer de l'efficacité du transfert. Les membranes ont été rincées au TNT (Tris-HCl 15 mM, NaCl 140 mM, Tween 20 0,1%, pH 8), puis saturées 30 min avec du lait de vache ou de l'albumine de sérum bovin dilué à 5% dans du TNT pour éviter les fixations aspécifiques, avant d'être incubées en présence de l'anticorps primaire dilué dans la solution de saturation pendant une nuit sous agitation à 4°C ([Tableau 4](#)).

Le jour suivant, les membranes ont été rincées au TNT et incubées en présence d'un anticorps secondaire couplé à une peroxydase HRP (en anglais « horseradish peroxidase ») en fonction de l'espèce chez laquelle a été produit l'anticorps primaire (45 min à température ambiante sous agitation) ([Tableau 4](#)). Après rinçage, les membranes ont été mises en contact avec de l'ECL (en anglais « enhanced chemiluminescence », RPN2106, Amersham) pendant 1 min. L'ECL étant le substrat de l'enzyme HRP, couplée à l'anticorps secondaire, cela induit une réaction enzymatique à l'origine de l'émission de photons détectables par la caméra de l'imageur (Imager 600 et Imager 800, Amersham). L'analyse densitométrique des signaux obtenus a été réalisée à l'aide du logiciel ImageJ version 1.54. Les résultats ont été normalisés par rapport à l'immunoréactivité de la bêta actine, utilisée comme contrôle de charge. De plus, la phosphorylation a été normalisée par rapport à l'immunoréactivité de la protéine Tau totale humaine (moyenne de la détection par les anticorps ciblant la région N-terminale et la région C-terminale de la protéine Tau).

9.3. Electrophorèse bidimensionnelle

Cette technique permet d'observer le profil isoélectrique d'une protéine qui dépend, notamment, des modifications post-traductionnelles qu'elle a subies. Pour cela, 20 µg de protéines provenant d'un mélange équivalent à 6 échantillons d'hippocampe de souris de chaque groupe est repris dans un volume de tampon Tris-dodécylsulfate de sodium (Tris 20 mM, SDS 2%). L'échantillon est ensuite passé aux ultrasons (30 coups à 60 hertz) et chauffé 5 min à 100°C, puis précipité par ajout de 10 volumes d'acétone froide pendant 20 min à -20°C. Après centrifugation

Anticorps	Origine	Référence	Dilution
Anticorps primaires			
Anti-Tau N-terminal	Lapin	Fait maison	1/10000
Anti-Tau C-terminal	Lapin	Fait maison	1/10000
Anti-Tau pY18	Souris	MM-0194-200, Medimabs	1/5000
Anti-Tau pS212/T214 (AT100)	Souris	MN1060, Invitrogen	1/1000
Anti-Tau pT181	Souris	MN1050, Invitrogen	1/1000
Anti-Tau pT214	Lapin	44742G, Life Technology	1/1000
Anti-Tau pS396	Lapin	44752G, Invitrogen	1/10000
Anti-Tau pS396/S404	Souris	AD2, fait maison	1/2
Anti-Tau pS404	Lapin	A44758G, Invitrogen	1/10000
Anti-Tau pS422	Souris	2H9, fait maison	1/1000
Anti-Tau1	Souris	MAB3420, Millipore	1/1000
Anti-NR2B	Lapin	06-600, Millipore	1/1000
Anti-SNAP25	Souris	376713, Santa Cruz	1/1000
Anti-PSD95	Lapin	Ab2723, Abcam	1/2000
Anti-bêta actine	Souris	A5451, Sigma Aldrich	1/10000
Anticorps secondaires			
Anti-lapin	Chèvre	PI-1000, Vector	1/5000
Anti-souris	Cheval	PI-2000, Vector	1/50000

Tableau 4 : Anticorps utilisés pour les électrophorèses mono- et bidimensionnelles.

à 14000 g pendant 10 min à 4°C, le surnageant a été éliminé et le culot protéique laissé sécher. Le culot a été repris dans du tampon TCU (urée 8 M, thio-urée 2M, CHAPS 4%, amberlites) puis soumis aux ultrasons (30 coups à 60 hertz). Un mélange d'ampholytes (IPG buffer 3-11), de bleu de bromophénol et de destreak a été ajouté. Des bandelettes de gel d'isoélectrofocalisation (IEF, première dimension) ont été réhydratées avec les échantillons préparés. Ces bandelettes mesurent 10 cm et contiennent des immobilines qui créent un gradient de pH entre 3 et 11 (17-

6003-74n GE Healthcare). Après réhydratation passive pendant une nuit à température ambiante afin que les protéines imprègnent le gel, l'IEF a été réalisée à l'aide de l'appareil Ettan IPGphor 3 (GE Healthcare) en utilisant le programme suivant : 10 min à 50 volts en palier, 1 h à 1000 volts en gradient linéaire, 2 h à 6000 volts en gradient linéaire. Une fois l'IEF terminée, les bandelettes ont été incubées dans un tampon d'équilibration (Tris-HCl 25 mM à pH 6,8, DTT 20 mM, glycérol 10%, SDS 5% et bleu de bromophénol 0,05%), puis déposées sur un gel d'électrophorèse polyacrylamide (Critérion 4-12%, Biorad) afin d'effectuer la deuxième dimension. Les protéines ont été séparées pendant 1 h à 200 volts puis transférées sur une membrane de nitrocellulose pendant 40 min à 100 volts. L'immunomarquage a ensuite été effectué comme indiqué dans la section 9.2.

9.4. Dosage par immunoadsorption par enzyme liée (ELISA)

Les quantités de protéines Tau totales et d'une de ses formes tronquées débutant à la méthionine 11 et contenant une N- α -acétylation [AcMet11-Tau ; brevet : EP17305355.4 (Hamdane et al., 2017)] ont été mesurées par dosage ELISA en sandwich à partir d'extraits protéiques d'hippocampe. Premièrement, 100 μ L d'anticorps anti-7C12 (fait maison, cible les acides aminés 11 à 20 de la protéine Tau humaine) ou anti-2H2D11 (fait maison, cible la forme AcMet11-Tau) de capture ont été dilués au 1/1000^{ième} dans du tampon carbonate (hydrogène de sodium carbonate 0,1 M et carbonate de sodium anhydre 0,1 M dilués dans de l'eau osmosée, pH 9,6) ont été ajoutés dans chaque puits d'une plaque 96 puits pendant une nuit à 4°C. Le lendemain, les anticorps de capture ont été retirés et les puits ont été lavés 5 fois avec 0,05% de tween20 dilués dans du PBS, avant d'être saturés par ajout de 2% de caséine diluée dans du PBS pendant 1 h à 37°C. Après 5 nouveaux lavages, 50 μ L d'extraits protéiques préparés [dilution dans du tampon RIPA 2X (100 mM de tris base pH 8, 300 mM de NaCl, 0,2% de SDS, 1% de déoxycholate de sodium et 2% d'inhibiteur de protéases NP-40) pour une concentration finale de 1 mg/mL, puis une seconde dilution dans du tampon PBS-caséine-tween20 (0,2% de caséine et 0,05% de tween20 dilués dans du PBS) au 1/32^{ième} pour l'ELISA Tau totale et au 1/8^{ième} pour l'ELISA AcMet11-Tau] ont été ajoutés, ainsi que la gamme étalon. Ensuite, 50 μ L d'anticorps de détection anti-TauE1M2B (fait maison, cible les acides aminés 23 à 30 de la protéine Tau) et anti-7B1 (fait maison, cible les acides aminés 427 à 441 de la protéine Tau) dilués au 1/625^{ième} dans du tampon PBS-caséine-tween20 ont été ajoutés puis laissés à incuber une nuit à température ambiante. Le lendemain, les échantillons ont été retirés, les puits rincés et les anticorps de révélation anti-IgG2b (1090-05, Southern Biotech) dilués au 1/32000^{ième} dans du tampon PBS-caséine-tween20 ont été ajoutés et incubés pendant 1 h à température ambiante. Après 5 lavages, la révélation a été effectuée par ajout de 3,3'-5,5'-tétraméthylbenzidine [TMB, 1 pastille pour 10 mL de tampon phosphate-citrate (0,105% d'acide citrique et 0,149% de phosphate de sodium dilués dans de l'eau osmosée, pH 5) avec 0,006% d'H₂O₂] pendant 30 min à température ambiante et à l'obscurité. La réaction a été

bloquée par ajout d'H₂SO₄ dilué au 1/10^{ième} dans de l'eau osmosée. L'absorbance a été mesurée à 450 nm à l'aide d'un spectrophotomètre (multiskan FC, Thermo Fisher Scientific).

9.5. Extraction des synaptosomes

Les synaptosomes sont des structures constituées du compartiment présynaptique et de la densité post-synaptique. Leur extraction permet d'obtenir une fraction enrichie en synaptosomes. Pour cela, les hippocampes congelés à -80°C (tissu frais) ont été broyés à l'aide d'un potter dans 200 µL de tampon tris contenant 10 % de sucrose (pH 7,4), puis un dosage BCA a été réalisé afin de prélever 400 µg de protéines. Les protéines ont été diluées dans un tampon d'extraction des synaptosomes (87793, Thermo Fisher Scientific), et à nouveau broyées à l'aide d'un potter. Le broyat a été centrifugé à 1200 g pendant 10 min à 4°C, le surnageant a été récupéré dans un nouveau tube et une seconde centrifugation a été réalisée à 15000 g durant 20 min à 4°C. Le surnageant a été jeté et le culot correspondant à la fraction synaptosomale a été repris dans 100 µL de tampon d'extraction des synaptosomes, dosé puis stocké à -80°C jusqu'à utilisation (immuno-empreinte, voir section 9.2. pour le protocole).

9.6. Immunohistochimie

Les immunomarquages ont été effectués sur des coupes flottantes coronales de cerveau d'une épaisseur de 35 µm obtenues à l'aide d'un cryostat. Chaque marquage a été effectué sur une série de coupes représentant la totalité du cerveau, chaque coupe étant séparée de 350 µm. Les coupes ont été incubées 3 fois 10 min dans 0,2% de triton dilué dans du PBS (PBS-triton 0,2%) afin de perméabiliser les membranes, puis incubées dans une solution de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂ ; 16911, Sigma Aldrich) 0,3% diluée au 1/100^{ième} dans du PBS pendant 30 min à température ambiante afin d'inhiber les peroxydases endogènes. Après 3 lavage dans du PBS-triton 0,2%, les coupes ont été saturées dans du sérum de chèvre (S1000, Sigma Aldrich) ou de souris (MKB2213, Vector), dilués respectivement à 5% et au 1/100^{ième} dans du PBS, pendant 1 h à température ambiante. Les coupes ont ensuite été mises en présence de l'anticorps primaire dilué dans du PBS-triton 0,2% pendant 1 nuit à 4°C (**Tableau 5** pour les dilutions et références utilisées). Le lendemain, les coupes ont été rincées 1 fois dans du PBS-triton 0,2% et 2 fois dans du PBS. Ensuite, elles ont été mises en présence de l'anticorps secondaire biotinylé ciblant l'espèce dans laquelle a été produit l'anticorps primaire dilué dans du PBS au 1/400^{ième} pendant 1 h à température ambiante (**Tableau 5** pour les références utilisées). Après 3 rinçages au PBS, les coupes ont été incubées dans le kit avidine-biotine-peroxidase de raifort (HRP) (PK6100, Vector) dilué au 1/400^{ième} dans du PBS pendant 2 h à température ambiante. Les coupes ont été à nouveau rincées 3 fois et incubées avec le substrat de l'enzyme, le tétrachlorhydrate de 3,3'-diaminobenzidine (DAB, D9015, Sigma Aldrich ; volume à volume de DAB à 1 mg/mL et de tris 0,2 M, et 0,15% d'H₂O₂ 30%) pendant le temps nécessaire à la réaction enzymatique. Les coupes ont été rincées 3 fois

dans l'eau puis 1 fois dans du NaCl 0,9% avant d'être montées sur lame puis déshydratées avec des bains successifs d'éthanol et de toluène (5 min éthanol 30%, 5 min éthanol 70%, 5 min éthanol 95%, 5 min éthanol 100% et 3 fois 5 min toluène), et recouvertes d'un milieu de montage et d'une lamelle.

Les images ont été prises à l'aide d'un scanner de lames (Axioscan Z1, Zeiss) avec un objectif 20X. La quantification de l'aire marquée a été effectuée avec le logiciel Fiji version 1.54.

Anticorps	Origine	Référence	Dilution
Anticorps primaires			
Anti-IBA1	Lapin	019-197441, Wako	1/1000
Anti-GFAP	Lapin	Z0334, Dako	1/1000
Anti-Tau pT212/S214 (AT100)	Souris	MN1060, Invitrogen	1/1000
Anti-Tau pS422	Souris	2H9, fais maison	1/1000
Anti-conformation anormale de Tau (MC1)	Souris	MC1, Peter Davis	1/1000
Anticorps secondaires			
Anti-lapin	Chèvre	BA-1000, Vector	1/400
Anti-souris	Cheval	BA-2000, Vector	1/400

Tableau 5 : Anticorps utilisés pour les immunohistochimies.

9.7. Immunofluorescence

9.7.1. Protéines synaptiques

Afin d'étudier la densité synaptique chez les descendants âgés de 7 mois, nous avons effectué des immunofluorescences sur des coupes flottantes coronales de 35 µm d'épaisseur coupées à l'aide d'un cryostat. Les coupes ont été incubées 3 fois 10 min dans du PBS-Triton 0,2% pour perméabiliser les membranes. Ensuite, les coupes ont été incubées dans une solution de saturation constituée de Mouse-on-Mouse (MKB-2213, Vector Laboratories) dilué au 1/100^{ième} dans du PBS-Triton 0,2% durant 1 h à température ambiante. Après 3 rinçages de 10 min dans du PBS-Triton 0,2%, les coupes ont été incubées avec l'anticorps primaire anti-PSD95 (pour densité post-synaptique 95 ; 51-6900, Thermo Fisher Scientific) dilué au 1/200^{ième} dans une solution contenant 1% du saturant dilué dans du PBS-Triton 0,2% durant une nuit à 4°C. Le lendemain, les coupes ont été rincées 1 fois 10 min dans du PBS-Triton 0,2% puis 2 fois 10 min dans du PBS. Ensuite, les coupes ont été incubées avec l'anticorps secondaire anti-lapin Alexa 568 nm (A11011, Invitrogen) dilué au 1/500^{ième} dans du PBS durant 1 h à température ambiante. Après 3 rinçages de 10 min dans du PBS, les coupes ont été incubées avec du 4',6-diamidino-2-phénylidole (DAPI) pendant 5 min à température ambiante. Après, les coupes ont été rincées 2 fois 10 min dans du

PBS et 1 fois 10 min dans une solution saline 0,9% puis montées sur lame et séchées. Enfin, un protocole permettant d'éliminer l'autofluorescence de la lipofuscine a été effectué (5 min dans de l'éthanol 70%, 5 min dans du noir Soudan, 5 min dans de l'éthanol 70%, rinçage solution saline 0,9% ; 2160, Merck Millipore) puis le milieu de montage (S3023, DAKO) a été ajouté entre la lame et la lamelle.

Les images ont été prises à l'aide d'un microscope confocal LSM980 (Zeiss) avec l'option Airyscan. Pour chaque coupe (2 par souris), 2 images au niveau de la couche moléculaire du gyrus denté et 2 au niveau du *stratum radiatum* de la CA1 ont été prises. La quantification du marquage a été effectuée à l'aide du logiciel Imaris version 10.1. et de la fonction « Spot » (diamètre estimé = 0,300 µm). Cette fonction permet de quantifier le nombre de points, chacun correspondant à un compartiment post-synaptique (marquage PSD95).

9.7.2. Co-marquages EDU/DCX et EDU/NeuN

Les co-marquages de EDU/DCX et EDU/NeuN ont été effectués sur des coupes flottantes coronales de cerveau d'une épaisseur de 35 µm obtenues à l'aide d'un cryostat. Chaque marquage a été effectué sur deux coupes par souris, une contenant l'hippocampe antérieur (bregma -1,82) et une l'hippocampe postérieur (bregma -2,54). Pour le co-marquage EDU/DCX, l'immunofluorescence avec l'anticorps anti-DCX fait chez le lapin (dilution au 1/500^{ième}, 18723, Abcam) suit le même protocole que celui présenté dans la section 9.7.1. Toutefois, après l'incubation dans le DAPI, l'EDU a été révélé en suivant le protocole indiqué en section 7.2. Le comarquage EDU/NeuN est similaire à une exception près : l'anticorps primaire anti-NeuN fait chez la souris étant biotinylé (dilution 1/500^{ième}, MAB337B, Millipore), l'anticorps secondaire anti-souris est lié à une streptavidine couplée à un fluorophore émettant à 568 nm (S11226, Invitrogen).

Les images ont été prises à l'aide d'un microscope confocal (LSM980, Zeiss) avec un objectif 40X. La quantification du nombre de cellules marquées EDU+, EDU+/NeuN+ et EDU+/DCX+ a été effectuée manuellement aux oculaires en se limitant à la zone sous-granulaire du gyrus denté de l'hippocampe.

9.8. Analyse du protéome hippocampique par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS)

9.8.1. Préparation des protéines pour la MS/MS

Une approche protéomique de type « shotgun bottom-up » a été réalisée en collaboration avec le laboratoire Protéomique, Réponse Inflammatoire et Spectrométrie de Masse (PRISM, U1192), et plus particulièrement par Soulimane Aboulouard et le Pr. Michel Salzet. Cette approche consiste à analyser les peptides protéolytiques issus d'un mélange complexe par MS. Tous les échantillons (n = 4 par groupe) ont été remis en suspension dans 100 µL de tampon bicarbonate

d'ammonium (NH_4HCO_3 , 50 mM) et 50 μL de tampon de dénaturation (urée 6 M) ont été ajoutés. Le mélange a été incubé et soniqué pendant 5 min. Après dénaturation, 50 μL de tampon de réduction (dithiothréitol (DTT) 40 mM) ont été ajoutés à l'échantillon et incubés à 56°C pendant 40 min. Ensuite, 50 μL de tampon d'alkylation (iodoacétamine (IAA) 100 mM) ont été ajoutés à l'échantillon et le mélange a été incubé dans l'obscurité pendant 40 min pour permettre l'alkylation des protéines. Pour neutraliser l'IAA libre, 50 μL de tampon thio-urée 600 mM ont été ajoutés aux échantillons, puis 200 μL de tampon bicarbonate d'ammonium ont été ajoutés pour réduire la concentration d'urée à moins de 1 M. Pour la digestion enzymatique, 3% de trypsine ont été ajoutés aux échantillons (3 μg de trypsine pour 100 μg de protéines) et le mélange a été incubé pendant une nuit à 37°C. Pour arrêter le processus de digestion, 10 μL d'acide trifluoroacétique (TFA) à 5% ont été ajoutés à l'échantillon digéré. Enfin, les échantillons ont été séchés et dessalés, respectivement, à l'aide d'un SpeedVac et d'un ZipTip C-18 (ZTC18S096, Millipore).

9.8.2. Analyse par nanoLC-MS/MS

Les protéines hippocampiques digérées ont été analysées à l'aide d'un système Nano Acquity de chromatographie en phase liquide ultra performant (UPLC) (Waters) connecté à un spectromètre de masse Q-Exactive Orbitrap (Thermo Fisher Scientific) par l'intermédiaire d'une source Nanospray Flex. Les échantillons ont été séparés au moyen d'une phase inversée en ligne en utilisant une colonne de pré-concentration (5 μm , 180 μm x 20 mm ; nanoAcquity Symmetry C18, Waters) et une colonne analytique (1,7 μm , 75 μm x 250 mm ; nanoAcquity BEH C18, Waters). Les peptides ont été séparés en appliquant un gradient linéaire d'acétonitrile dans 0,1% d'acide formique (5-30%) durant 2 h à un débit de 300 nL/min. Le spectromètre de masse Q-Exactive Orbitrap a été utilisé en mode acquisition dépendant des données (DDA) défini pour analyser les dix ions les plus intenses de l'analyse MS (Top 10). L'analyse par MS a été réalisée avec une gamme de masse m/z comprise entre 300 et 1600, une résolution de 70000 FWHM (en anglais « full width at half maximum »), un contrôle automatique du gain (AGC) de 3e6 ions et un temps d'injection maximal de 120 ms. L'analyse MS/MS a été réalisée avec une gamme de masse m/z (masse/valence) comprise entre 200 et 2000, une résolution de 17500 FWHM, un AGC de 5e4 et un temps d'injection maximal de 60 ms. La dissociation par collision à haute énergie (HCD) a été fixée à 30%. Les ions précurseurs avec des états de charge $> +1$ et $< +8$ ont été conservés pour la fragmentation, avec un temps d'exclusion dynamique de 20 sec.

9.8.3. Traitement des données pour les descendants sauvages

Le traitement des données de MS/MS a été effectué en collaboration avec le laboratoire PRISM jusqu'à l'analyse de l'enrichissement dans les voies biologiques. Les protéines ont été identifiées en comparant toutes les données de MS/MS avec la base de données du protéome *Mus musculus*

(Uniprot, version décembre 2021, 86492 entrées) à l'aide du logiciel MaxQuant version 2.0.3.0. (Cox & Mann, 2008). L'oxydation de la méthionine et l'acétylation de la protéine en partie N-terminale ont été définies comme des modifications variables. La carbamidométhylation de la cystéine a été choisie comme modification fixe. La quantification sans étiquette (en anglais « label-free quantification », LFQ) a été réalisée en conservant les paramètres par défaut de l'algorithme MaxLFQ (Cox et al., 2014). Les paramètres de digestion ont été définis en utilisant la trypsine avec 2 clivages manqués maximum. Les paramètres d'identification des protéines et des peptides ont été effectués avec un FDR de 1% et un minimum de 2 peptides par protéine dont 1 unique. Ensuite, l'analyse a été effectuée sur le logiciel Perseus version 1.6.10.43. disponible sur <https://maxquant.net/perseus/> (Tyanova et al., 2016). L'intensité LFQ de chaque échantillon a été téléchargée dans Perseus et la matrice de données a été filtrée en supprimant les contaminants potentiels, inversés et uniquement identifiés par site. Les données ont ensuite été transformées en utilisant le $\log_2(x)$.

A partir des matrices d'expression obtenues, une analyse GSEA a été effectuée de la même façon que pour les analyse RNA-seq (section 8.3.).

Les données de MS/MS ont été déposées sur le ProteomeXchange Consortium via le référentiel partenaire PRIDE (Perez-Riverol et al., 2022) et sont consultables avec l'identifiant PXD045639.

9.8.4. Traitement des données pour les descendants THY-Tau22

Le traitement des données a été effectué en collaboration avec la plateforme Bilille (PLBS, UAR 2014, US 41), plus particulièrement la Pr Guillemette Marot et Marie Fourcot.

Brièvement, les résultats de l'analyse différentielle ont été obtenus par une approche bayésienne empirique implémentée dans le package Bioconductor limma du logiciel R. Cette approche permet de prendre en compte le faible nombre d'individus. De plus, le choix de ce package correspond à la distribution normale des données. Les protéines ont été déclarées significativement dérégulées lorsque la p-value ajustée par la méthode de Benjamini et Hochberg (Benjamini & Hochberg, 1995) était inférieure à 0,05.

Ensuite, à partir des protéines significativement dérégulées dans une des trois conditions (TC 4M vs TC 7M, TC 4M vs TH 7M et TH 4M vs TH 7M), une analyse k-moyenne a été réalisée. Le nombre de groupes de protéines a été choisi selon le critère du coude sur le graphique de la somme des carrés en fonction du nombre de groupes de protéines. Chaque groupe de protéines a été représenté par des boîtes à moustache, après que les données d'expression de chaque protéine aient été centrées et réduites. Les groupes de protéines présentant un profil intéressant (modification induite par le régime maternel HF) ont été sélectionnés, puis une analyse

d'enrichissement par sur-représentation a été effectuée sur les protéines de chaque cluster avec le package R clusterProfileR et la base de données KEGG.

9.9. Analyse des régulons

L'analyse du régulome a été effectuée en collaboration avec le Dr Alexandre Pelletier du département de pharmacologie et de biophysique de l'université de Boston. Cette analyse a été effectuée en utilisant uniquement les descendants sauvages.

Pour analyser l'activité des facteurs de transcription (FT) chez les souris WC et WH, nous avons effectué une analyse des réseaux de co-expression et une analyse des motifs des FT en utilisant à la fois les données de transcriptomique (RNA-seq) et de protéomique (MS/MS) de l'hippocampe. De la même façon que le package R SCENIC conçu pour l'analyse des modules de FT dans les données de cellules uniques (Aibar et al., 2017), nous avons utilisé le package R GENIE3 qui utilise la méthode d'apprentissage automatique de type « random forest » pour déduire les liens de régulations (Huynh-Thu et al., 2010) et la base de données CisTarget pour effectuer l'enrichissement des motifs de FT (Aibar et al., 2017) et conserver les liens FT-gènes avec preuves d'interaction directe.

Brièvement, les données de transcriptomique ont été filtrées pour garder uniquement les gènes avec plus d'un comptage par million de lectures dans au moins 10% des échantillons. Les données de protéomique ont également été filtrées pour conserver uniquement les protéines sans valeur manquante, puis transformées en $\log_2(x)$. Les FT retrouvés chez la souris ont été annotés grâce à la base de données Transcriptional Regulatory Relationships Unraveled by Sentence-based Text mining (TRRUST) version 2 (Han et al., 2018). 20 échantillons de souris ont été partagés entre les données de transcriptomique et de protéomique, puis utilisés pour l'analyse en aval. La fonction GENIE3 a été utilisée pour calculer le score de lien de régulation entre le FT et le gène, sur la base de l'abondance du FT et de la corrélation de l'expression du gène. Un sens (régulation positive ou négative) a été attribué à chaque lien de régulation en utilisant le signe du coefficient de corrélation de Spearman. Seuls les liens FT-gène avec un score de régulation supérieur à 0,02 ont été conservés et 5 modules candidats basés sur différents seuils de filtrage ont été créés par FT : (i) en gardant toutes les paires FT-gène avec un score de régulation supérieur à 0,02 ; (ii) en gardant toutes les paires FT-gène avec un score de régulation supérieur à 0,05 ; (iii) en gardant les 50 premiers gènes par FT ; et (iv) en gardant les 5 premiers FT par cibles génétiques ou (v) en gardant les 10 premiers FT par cibles génétiques.

L'enrichissement en motifs de chaque FT a ensuite été réalisé sur ces modules de FT candidats en utilisant le module fgsea (Korotkevich et al., 2021) et le classement des motifs de *Mus musculus* de la base de données CisTarget version 10 disponible sur

https://resources.aertslab.org/cistarget/databases/mus_musculus/mm10/refseq_r80/mc_v10_clust/gene_based/mm10_10kbp_up_10kbp_down_full_tx_v10_clust.genes_vs_motifs.rankings.feather. Nous avons utilisé le classement des motifs couvrant une fenêtre de 10 kb autour du site d'initiation de la transcription (en anglais « transcription start site », TSS). Seuls les modules de FT candidats avec un enrichissement du motif de chaque FT correspondant à une valeur p ajustée $< 0,05$ ont été conservés. Ils ont été ensuite filtrés pour conserver uniquement les gènes des bords d'attaque (en anglais « leading edge genes ») pour chaque motif de FT. Tous les modules enrichis et filtrés ont été fusionnés par FT pour obtenir le régulon final du FT. Afin de confirmer la pertinence de cette approche pour déduire l'interaction directe FT-gène, nous avons utilisé les données de séquençage d'immunoprécipitation de la chromatine (ChIP-seq) de l'hippocampe de *Mus musculus* en accès libre pour le régulon Mecp2 (GSE71126-RAW). Nous avons constaté que la valeur du signal ChIP-seq de Mecp2 (intensité de la liaison) était significativement plus élevée (valeur p ajustée $< 0,001$, test de Wilcoxon avec somme des rangs) dans les gènes du régulon Mecp2 que dans les autres gènes (données disponibles sur <https://github.com/AlexandrePelletier/HippoProgRegulome>).

Enfin, le logiciel fgsea (GSEA rapide ou en anglais « fast GSEA ») a été utilisé pour évaluer l'enrichissement des régulons des FT dans les gènes différentiellement exprimés entre les souris WC et WH. Seuls les régulons des FT avec $|NES| > 2$ et une valeur p ajustée $< 0,05$ ont été considérés comme enrichis positivement ou négativement chez les souris WH par rapport aux souris WC. L'enrichissement des gènes associés à ces régulons a été analysé à l'aide des bases de données de l'ontologie des gènes (GO processus biologique, GO fonction moléculaire et GO composant cellulaire) et des génomes et gènes de l'encyclopédie de Kyoto (en anglais « Kyoto encyclopedia of genes and genomes », KEGG).

Le script R pour effectuer l'analyse du régulome est disponible sur <https://github.com/AlexandrePelletier/HippoProgRegulome>.

10. Analyse statistique

L'acquisition et la quantification des images, la quantification des immuno-empreintes, ainsi que les évaluations métaboliques et comportementales, ont été effectuées à l'aveugle. Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. La normalité de la distribution et l'homoscédasticité ont été vérifiées à l'aide, respectivement, du test de Shapiro-Wilk et des tests de F ou de Barlett. Les différences entre les valeurs moyennes ont été déterminées à l'aide d'un test t de Student bilatéral non apparié, d'un test t à un échantillon, ou l'aide d'un test 1W-ANOVA ou 2W-ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey ou de Sidak pour les comparaisons multiples. Ces tests ont été

réalisés sur le logiciel Prism version 9.0.0. Une valeur p inférieure à 0,05 a été considérée comme indiquant une différence significative.

RESULTATS

Partie 1 : Conséquences chez les descendants murins de type sauvage d'un régime maternel riche en graisse durant la lactation

1. Le régime maternel riche en graisse augmente le gain de masse corporelle durant la lactation des descendants sauvages

Nous avons évalué les conséquences d'un régime maternel HF durant la lactation chez les descendants sauvages mâles et femelles sur les paramètres physiologiques et métaboliques à l'âge de 7 mois, avant le début des processus liés au vieillissement.

Durant la lactation, le régime maternel HF diminue la masse corporelle des mères, ce qui est associé à une augmentation de la prise alimentaire (**Figure 22**). De plus, les descendants mâles et femelles de ces mères ont une masse corporelle plus élevée au sevrage à P21 (mâles : $p = 0,010$, femelles : $p = 0,001$, test t non apparié, **Tableau 6**). Cette augmentation reste transitoire puisqu'à l'âge de 7 mois la masse corporelle des femelles n'est pas différente entre les régimes maternels et est même diminuée chez les descendants mâles ($p = 0,006$, test t non apparié). En accord avec ces données, il n'y a pas de modification des paramètres métaboliques plasmatiques (AGL, TG et CT), ni de la glycémie et de la température rectale chez les descendants adultes. Néanmoins, l'insulinémie (taux d'insuline dans le sang) après 6 h de jeûne est significativement diminuée par le régime maternel HF chez les descendants mâles âgés de 7 mois ($p = 0,030$, test t non apparié), mais n'est pas modifiée chez les femelles, suggérant une différence sexuelle pour ce paramètre (**Tableau 6**).

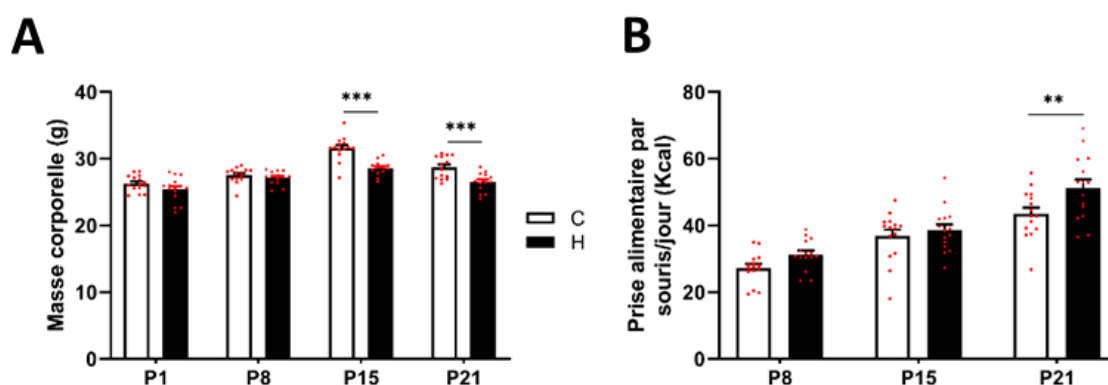


Figure 22 : Masse corporelle et prise alimentaire des mères durant la gestation. (A) Masse corporelle des mères nourries avec un régime contrôle (C) ou riche en graisse (H) durant la lactation à différents jours postnatals (P1, P8, P15 et P21). (B) Consommation alimentaire des mères nourries avec un régime C ou H durant la lactation à différents jours postnatals (P8, P15 et P21). Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs souris C en utilisant un test ANOVA à deux voies suivi d'un test *post hoc* de Tukey. $n = 14$ mères C et $n = 14$ mères H.

Paramètres	WC ♂	WH ♂	Significativité	WC ♀	WH ♀	Significativité
Masse corporelle à P21 (g)	8,6 ± 0,3	9,7 ± 0,3	P = 0,010 ; **	8,2 ± 0,2	10,0 ± 0,2	P = 0,001 ; ***
Masse corporelle à 7 mois (g)	34,3 ± 0,7	30,4 ± 1,0	P = 0,006 ; **	24,2 ± 0,7	23,4 ± 0,8	P = 0,765
Glycémie à jeun (6 h) à 7 mois (mg/dL)	166,7 ± 5,5	157,2 ± 6,8	P = 0,284	154,8 ± 4,8	151,4 ± 6,2	P = 0,666
Insulinémie à jeun (6 h) à 7 mois (µg/L)	0,7 ± 0,05	0,5 ± 0,07	P = 0,030 ; *	0,3 ± 0,04	0,3 ± 0,01	P = 0,128
Acides gras libres à 7 mois (mmol/L)	0,2 ± 0,03	0,1 ± 0,04	P = 0,862	0,2 ± 0,02	0,2 ± 0,02	P = 0,594
Triglycérides à 7 mois (mg/dL)	53,7 ± 10,5	64,0 ± 7,3	P = 0,431	45,9 ± 3,4	48,9 ± 2,9	P = 0,578
Cholestérol total à 7 mois (mg/dL)	61,7 ± 10,1	65,3 ± 7,9	P = 0,788	50,1 ± 3,7	47,7 ± 3,5	P = 0,659
Température (°C)	37,6 ± 0,1	37,5 ± 0,1	P = 0,540	37,4 ± 0,1	37,3 ± 0,1	P = 0,693

Tableau 6 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur les paramètres physiologiques et métaboliques des descendants mâles et femelles. Les valeurs sont exprimées comme la moyenne ± SEM. *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 vs souris WC et le sexe respectif en utilisant un test t de Student non apparié. Les différences significatives sont indiquées en gras. n = 19 WC femelles, n = 19 WH femelles, n = 17 WC mâles, n = 17 WH mâles.

2. Le régime maternel riche en graisse conduit à une intolérance au glucose chez les descendants sauvages de façon sexe spécifique

Afin d'évaluer l'impact du régime maternel HF sur le métabolisme glucidique, nous avons soumis les souris âgées de 3 mois à une surcharge en glucose lors d'un IPGTT, puis suivi la glycémie à différents temps post-injection. Les résultats indiquent que le régime maternel HF induit une augmentation plus importante de la glycémie chez les descendants mâles à 15 min et 30 min post-injection, laquelle retourne à un niveau basal après 120 min, suggérant une intolérance au glucose (**Figure 23 A**, p < 0,001 à 15 min et p = 0,028 à 30 min post-injection de glucose, 2W-ANOVA suivi par un test *post hoc* de Sidak). De plus, cet effet est dépendant du sexe puisqu'il n'est pas observé chez les descendants femelles (**Figure 23 B**).

3. Le régime maternel riche en graisse altère la mémoire spatiale de référence à long terme des descendants sauvages

Bien qu'un des objectifs de notre étude soit de se placer à un stade assez précoce avant l'apparition des processus liés au vieillissement, dont les troubles cognitifs, nous avons testé la mémoire spatiale de référence à long terme chez les descendants âgés de 6 mois. En effet, quelques

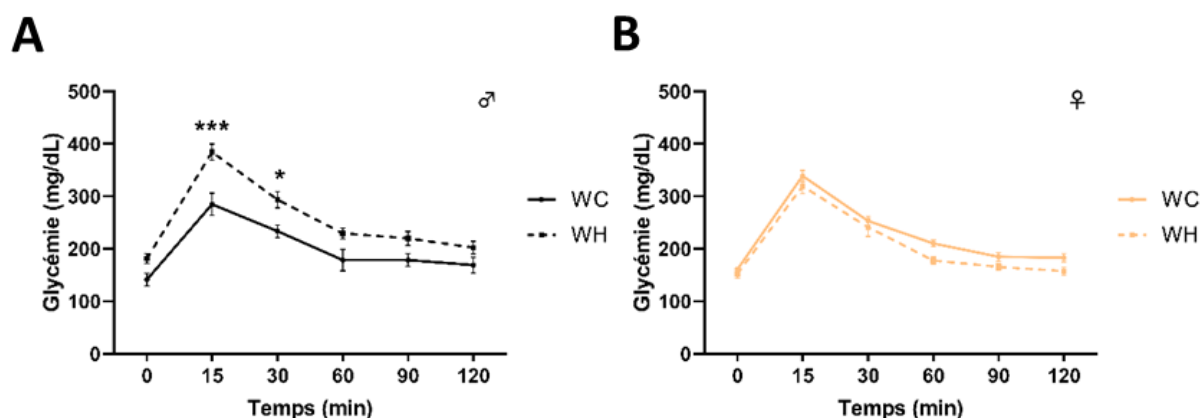


Figure 23 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation lors d'un test de tolérance au glucose par injection intrapéritonéale de glucose (IPGTT) chez les descendants mâles et femelles âgés de 3 mois. L'évolution de la glycémie au cours du temps, respectivement chez les descendants mâles (A) et femelles (B). Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ vs souris WC en utilisant un test ANOVA à deux voies suivi d'un test *post hoc* de Sidak. Les différences significatives sont indiquées en gras. $n = 19$ WC femelles, $n = 19$ WH femelles, $n = 17$ WC mâles, $n = 17$ WH mâles.

études ont rapporté des troubles cognitifs à des stades précoces (Lin et al., 2021 ; Robb et al., 2017 ; Tozuka et al., 2010). Avant d'étudier la mémoire des souris, nous avons vérifié que le régime maternel HF n'altère pas la locomotion et n'induit pas d'anxiété chez les descendants, respectivement via les tests en champs libre (actimétrie) et du labyrinthe en croix surélevé. Les résultats de l'actimétrie indiquent que le régime maternel HF ne modifie pas la distance parcourue (Figure 24 A/D, mâles : $p = 0,448$, femelles : $p = 0,281$, test non apparié) ni la vitesse (Figure 24 B/E, mâles : $p = 0,453$, femelles : $p = 0,282$, test t non apparié) des descendants mâles et femelles. Egalement, le régime maternel HF ne modifie pas le temps passé dans les bras fermés dans le test de l'EPM, suggérant que les souris ne sont pas plus ou moins anxieuses (Figure 24 C/F, mâles : $p = 0,955$, femelles : $p = 0,066$, test t non apparié). Ainsi, ces deux paramètres ne seront pas confondants vis-à-vis des résultats des tests de mémoire. Ensuite, nous avons évalué la mémoire spatiale de référence à long terme en utilisant le test du labyrinthe de Barnes, une tâche dépendante de l'hippocampe (Barnes, 1979 ; Pitts, 2018). Durant la phase d'apprentissage, tous les groupes montrent une diminution de la distance parcourue au fur et à mesure des essais, suggérant que les souris ont appris la position de la boîte d'échappement grâce aux repères spatiaux (Figure 24 G/H, $p < 0,001$, 2W-ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey). Soixante-douze heures après le dernier essai, la phase de test a été effectuée afin d'étudier la mémoire spatiale de référence à long terme. Les souris WC mâles et femelles explorent le quadrant cible (dans lequel se situait la boîte d'échappement durant la phase d'apprentissage) significativement plus que les autres quadrants, suggérant qu'elles se sont souvenues de l'emplacement de la boîte

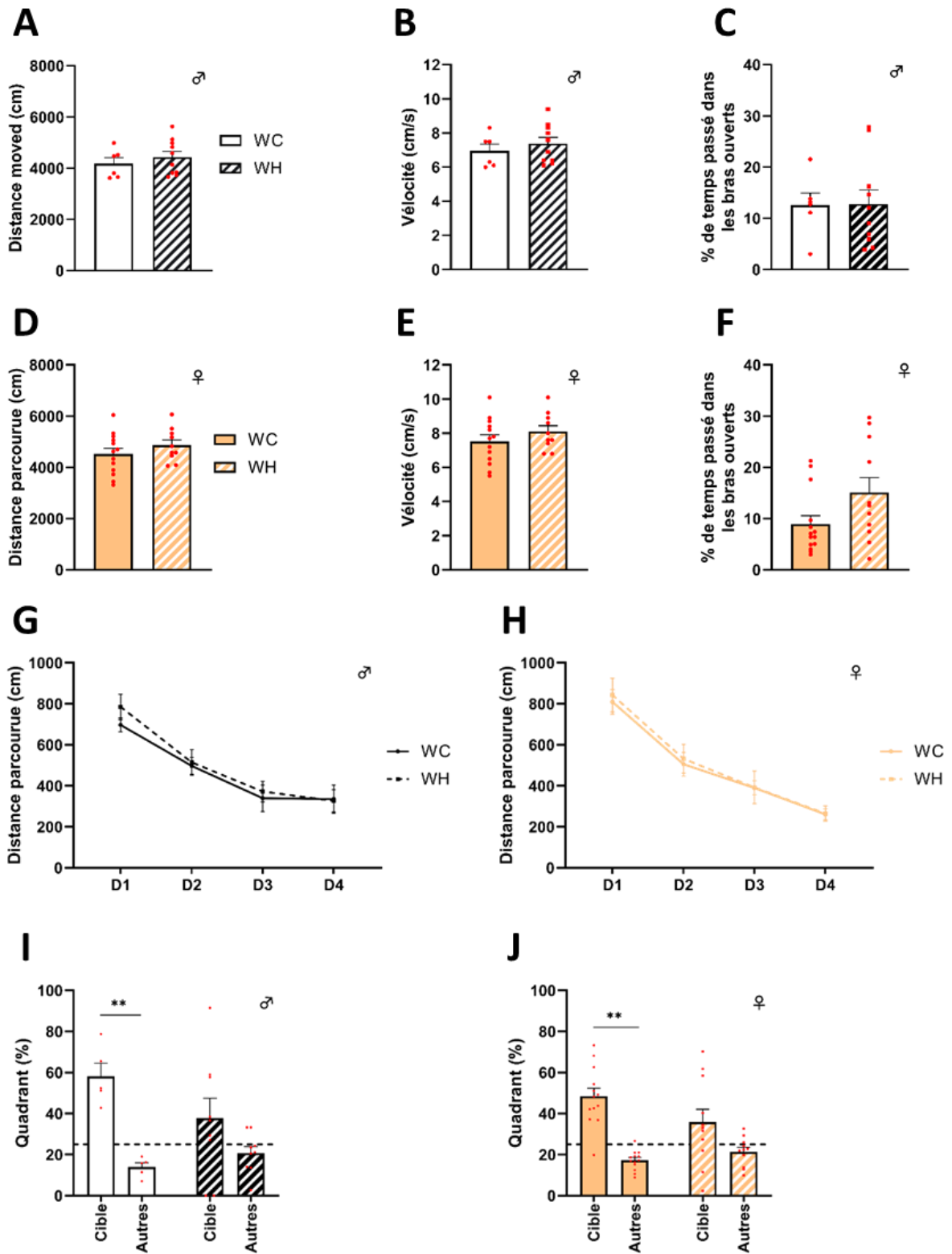


Figure 24 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur les paramètres cognitifs des descendants mâles (A-C, G/I) et femelles (D-F, H/J) âgés de 6-7 mois. Distance parcourue (A/D) et vélocité (B/E) lors du test de l'actimétrie. (C/F) Pourcentage de temps passé dans les bras ouverts dans le test du labyrinthe en croix surélevé. La mémoire spatiale à long terme a été évaluée par le test du labyrinthe de Barnes (G/H) Distance parcourue durant la phase d'apprentissage représentant la capacité pour l'animal à trouver la boîte d'échappement durant les quatre jours d'entraînement. (I/J) Pourcentages de temps passé dans le quadrant cible et moyennes des pourcentages de temps passé dans les autres quadrants durant la phase de test (72 h après le dernier jour d'apprentissage). Les lignes pointillées correspondent au pourcentage théorique de chance d'explorer le quadrant (25%). Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs souris WC en utilisant un ANOVA à deux voies suivi d'un test *post hoc* de Tukey. $n = 13$ WC femelles, $n = 11$ WH femelles, $n = 6$ WC mâles, $n = 10$ WH mâles.

d'échappement (**Figure 24 I**, WC mâles : $p = 0,005$, WC femelles : $p < 0,001$, 2W-ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey). En revanche, les descendants WH mâles et femelles n'ont pas exploré significativement plus le quadrant cible par rapport aux autres quadrants (**Figure 24 J**), WC mâles : $p = 0,242$, WC femelles : $p = 0,064$, 2W-ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey). En accord avec ces données, seules les souris WC mâles et femelles explorent le quadrant cible significativement plus de 25% (niveau de chance) du temps (WC mâles : $p = 0,006$, WH mâles : $p = 0,224$, WC femelles : $p < 0,001$, WH femelles : $p = 0,120$, test t à un échantillon). Prises dans leur ensemble, ces données indiquent que le régime maternel HF altère la mémoire spatiale de référence à long terme des descendants adultes mâles et femelles, suggérant des dysfonctions hippocampiques.

4. Le régime maternel riche en graisse augmente le nombre de cellules souches neurales en prolifération dans la zone sous-granulaire du gyrus denté des descendants sauvages mâles

Plusieurs études ont rapporté qu'un régime maternel HF peut modifier la NHA (Hu et al., 2022 ; Natale et al., 2022 ; Ojeda et al., 2023 ; Tozuka et al., 2009 ; Val-Laillet et al., 2017), et qu'une dérégulation de celle-ci peut conduire à des altérations cognitives (Lieberwirth et al., 2016). Ainsi pour tester cette hypothèse, nous avons injecté par voie intrapéritonéale de l'EDU, un analogue de la thymidine modifié qui s'incorpore dans l'ADN lors de la division cellulaire. Les souris ont été sacrifiées 21 jours après la dernière injection, à l'âge de 7 mois. Les cellules EDU positives (EDU⁺) ont été comptées dans la SGZ du GD de l'hippocampe, la région où a lieu la NHA. Les résultats indiquent que le régime maternel HF induit une augmentation du nombre de cellules EDU⁺ dans cette région chez les descendants mâles (**Figure 25 A/C**, $p = 0,002$, test t non apparié). En revanche, cet effet n'est pas observé chez les descendants femelles, suggérant une différence liée au sexe (**Figure 25 B/D**).

5. Le régime maternel riche en graisse altère le transcriptome hippocampique des descendants sauvages de façon sexe spécifique

Afin d'identifier les voies biologiques dérégulées précocement par le régime maternel HF qui pourraient expliquer les troubles mnésiques (**Figure 24**), nous avons effectué une analyse du

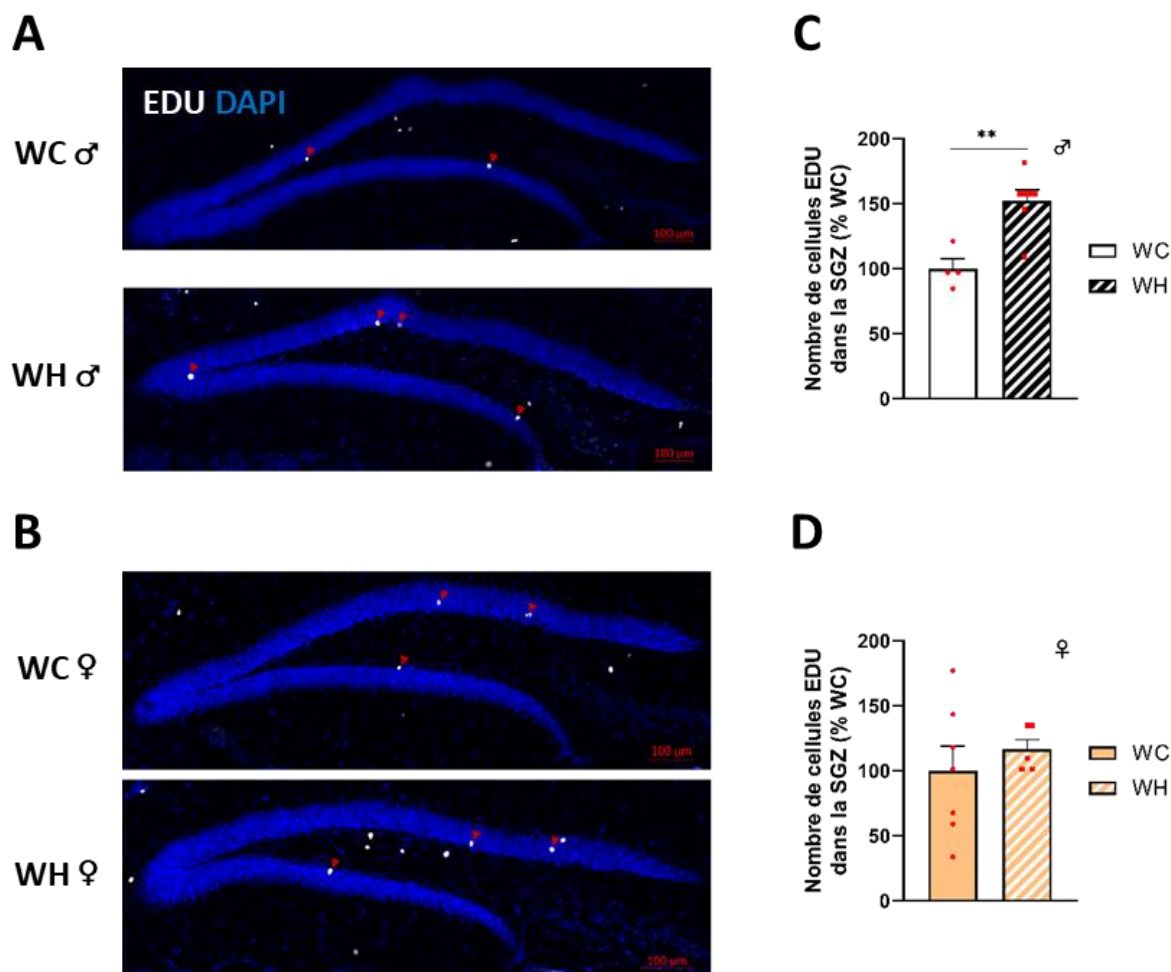
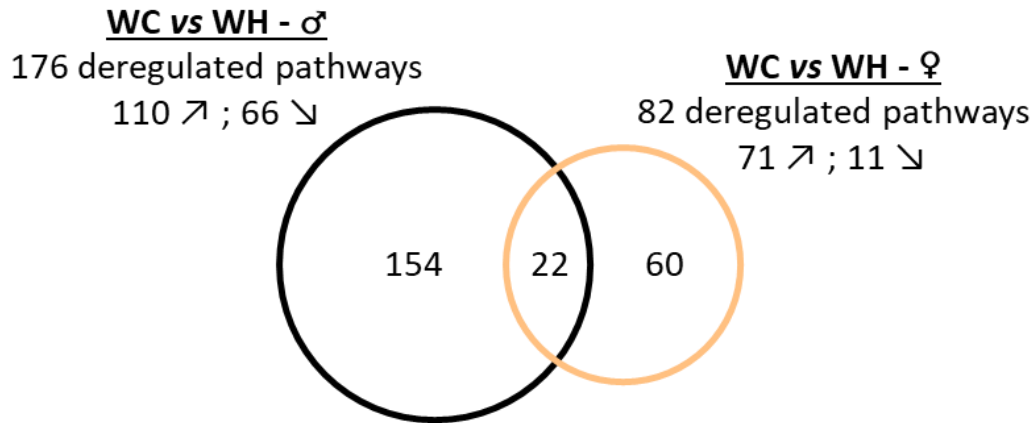


Figure 25 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur la neurogenèse hippocampique adulte chez les descendants mâles et femelles âgés de 7 mois. (A/B) Image du gyrus denté de l'hippocampe montrant les cellules ayant incorporé l'EDU. Les cellules EDU de la zone sous-granulaire (SGZ) du gyrus denté sont indiquées par une flèche rouge. L'EDU a été injecté 21 jours avant le sacrifice. **(C/D)** Quantification du nombre total de cellules souches neurales ayant proliféré dans la SGZ. Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. $^{**}p < 0,01$ vs souris WC en utilisant un test t de Student non apparié. n = 7 WC femelles, n = 7 WH femelles, n = 4 WC mâles, n = 8 WH mâles.

transcriptome hippocampique des descendants mâles et femelles âgés de 7 mois par RNA-seq. L'analyse GSEA révèle que le régime maternel HF conduit à un profond remaniement du transcriptome hippocampique chez les descendants mâles et femelles âgés de 7 mois. Chez les descendants mâles, parmi les 176 ensembles de gènes significativement modifiés par le régime maternel HF, 110 sont augmentés et 66 diminués (**Figure 26 A**). L'effet du régime maternel HF chez les descendants femelles semble moins prononcé, avec 82 ensembles de gènes dérégulés, dont 71 augmentés et 11 diminués par le régime maternel HF (**Figure 26 A**).

L'analyse en *clusters* permet l'identification des grandes fonctions biologiques des ensembles de gènes (**Figure 27**). Chez les descendants mâles, il y a deux grands clusters contenant des ensembles de gènes associés aux *composants post-synaptiques et à la synapse*, et à la *dynéine, au cilium et à la motilité*. Il y a également 7 autres *clusters* avec un nombre plus faible d'ensembles de

A



B

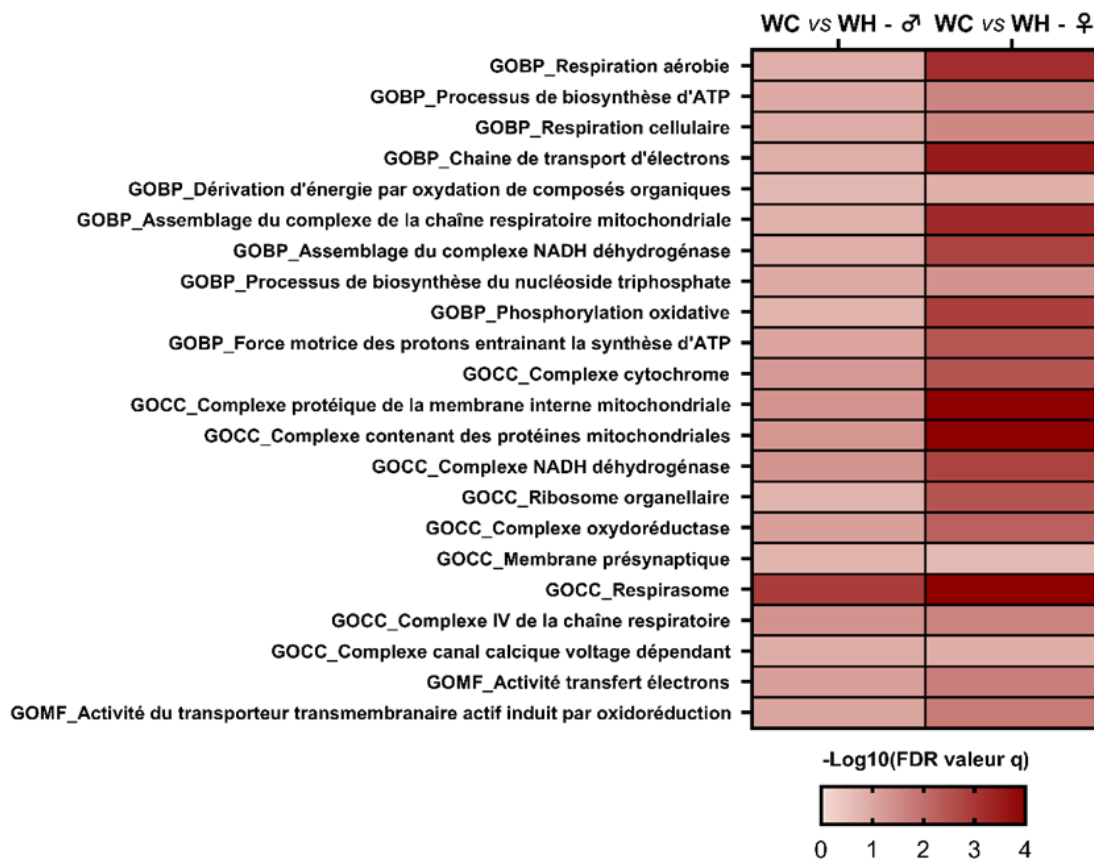
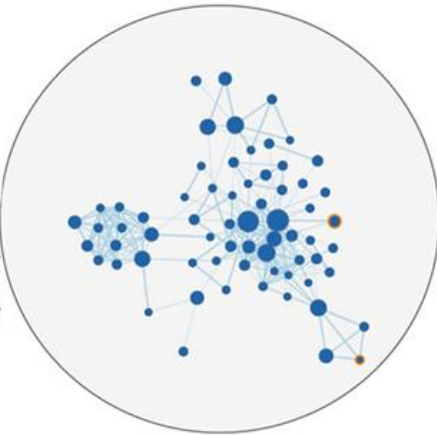


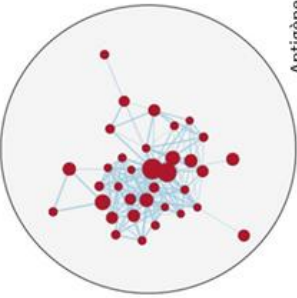
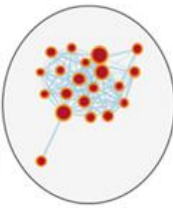
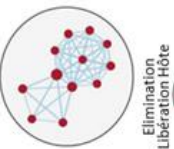
Figure 26 : Comparaison des résultats de l'analyse de l'enrichissement des ensembles de gènes (GSEA) à partir des données RNA-seq du transcriptome hippocampique des descendants mâles et femelles âgés de 7 mois. (A) Le diagramme de Venn représente le nombre d'ensembles de gènes significativement enrichis (taux de fausse découverte < 0,25) à partir de l'analyse GSEA, effectuée en utilisant les ensembles de gènes de la base de données Gene Ontology (GO composant cellulaire, GO fonction moléculaire, GO processus biologique). (B) Heatmap des ensembles de gènes significativement dérégulés par le régime maternel riche en graisse à la fois chez les descendants mâles et femelles. n = 5 WC femelles, n = 5 WH femelles, n = 4 WC mâles, n = 4 WH mâles. ↗ = augmentation de l'ensemble de gènes par le régime maternel riche en graisse, ↘ = diminution de l'ensemble de gènes par le régime maternel riche en graisse.

WC vs WH âgés de 7 mois - ♂

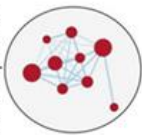
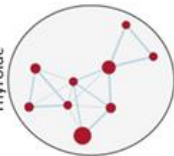
Composants
Post-synaptiques
Synapse



Dynéine Cilium
Motilité

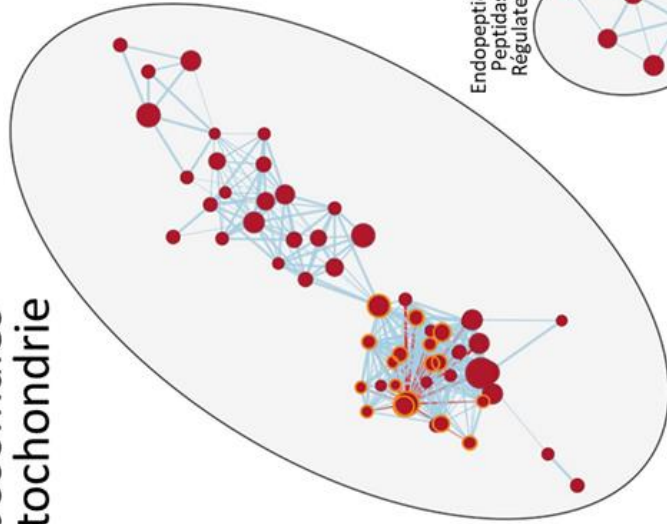
Complex IV
MitochondrialAntigène CMH
TraitementCholestérol
Efflux Lipide

Processus Catabolique Acid

Glutathion
Métabolisme
ThyroïdeMétal Ion
HoméostasieElimination
Libération Hôte

WC vs WH âgés de 7 mois - ♀

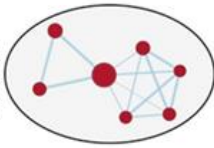
Sous-unités
Ribosomales
Mitochondrie



Composant
Présynaptique
Activité

Voltage
Dépendant
Canal

Cellule Régulation Positive



Endopeptidase
Peptidase
Régulateur

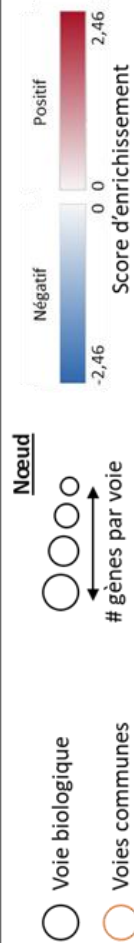
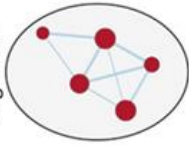


Figure 27 : Analyse en réseau des résultats de l'analyse de l'enrichissement des ensembles de gènes (GSEA) à partir des données RNA-seq du transcriptome hippocampique des descendants mâles et femelles âgés de 7 mois. Les réseaux (mâles à gauche et femelles à droite), obtenus avec le logiciel Cytoscape, montrent les ensembles de gènes significativement dérégulés (taux de fausse découverte < 0,25) lors de l'analyse GSEA, effectuée en utilisant les ensembles de gènes de la base de données Gene Ontology (GO composant cellulaire, GO fonction moléculaire, GO processus biologique). Les *clusters* avec moins de 5 ensembles de gènes ont été retirés. Les ensembles de gènes communs entre les mâles et femelles sont entourés en orange. n = 5 WC femelles, n = 5 WH femelles, n = 4 WC mâles, n = 4 WH mâles.

gènes, dont 5 en lien avec les processus métaboliques (*complexe IV mitochondrial ; cholestérol, efflux et lipide ; processus catabolique et acide ; glutathion, métabolisme et thyroïde ; métal, ion et homéostasie*) et 2 en lien avec l'immunité (*antigène, complexe majeur d'histocompatibilité et traitement ; élimination, libération et hôte*). Hormis le cluster en lien avec la synapse, tous les autres ensembles de gènes sont augmentés par le régime maternel HF. Chez les descendants femelles âgés de 7 mois, un grand cluster d'ensembles de gènes associé aux *sous-unités ribosomales et à la mitochondrie* est augmenté par le régime maternel HF. En plus de ce *cluster*, 4 autres *clusters* sont présents : 2 sont diminués (*composant présynaptique et activité ; voltage, dépendant et canal*) et 2 augmentés (*cellule, régulation positive ; endopeptidase, peptidase et régulateur*). De plus, bien que certains *clusters* d'ensembles de gènes soient spécifiques du sexe, comme le *cilium* retrouvé uniquement chez les mâles, plusieurs *clusters* sont communs. En effet, la synapse est altérée à la fois chez les mâles et les femelles, avec une diminution des ensembles de gènes induite par le régime maternel HF. La mitochondrie est également affectée dans les deux sexes, avec une augmentation des ensembles de gènes induite par le régime maternel HF. En ce sens, nous retrouvons 20 ensembles de gènes en lien avec la mitochondrie communs entre les mâles et femelles, avec un niveau de significativité (FDR valeur q) plus élevé chez les femelles (**Figure 26 B**). A partir de ces 20 ensembles de gènes, nous avons effectué une analyse LEA qui permet l'identification des gènes les plus impliqués dans l'enrichissement de ces ensembles de gènes. Les résultats de l'analyse indiquent que ces gènes, bien qu'en partie différents, sont impliqués dans la chaîne de phosphorylation oxydative, qui représente ainsi une cible particulièrement sensible au régime maternel HF en particulier chez les femelles.

Prises dans leur ensemble, ces données indiquent que le régime maternel HF modifie significativement le transcriptome hippocampique des descendants mâles et femelles âgés de 7 mois, particulièrement les voies biologiques associées à la mitochondrie et à la synapse.

6. Le régime maternel riche en graisse durant la lactation diminue le nombre de compartiments post-synaptiques dans l'hippocampe des descendants sauvages femelles

L'analyse du transcriptome hippocampique indique une diminution des voies associées à la synapse chez les descendants provenant de mères ayant reçu un régime maternel HF. De plus, ces descendants présentent une altération de la mémoire, ce qui pourrait être causée en partie par

une perte synaptique (Carvalho et al., 2019 ; Martínez-Serra et al., 2022). Ainsi, nous avons quantifié le nombre de compartiments post-synaptiques dans la couche moléculaire du gyrus denté et dans le *stratum radiatum* de la CA1 à l'aide d'une immunofluorescence anti-PSD95. Les résultats indiquent que le régime maternel HF diminue le nombre de compartiments post-synaptiques (immunofluorescence anti-PSD95) dans les deux régions de l'hippocampe chez les

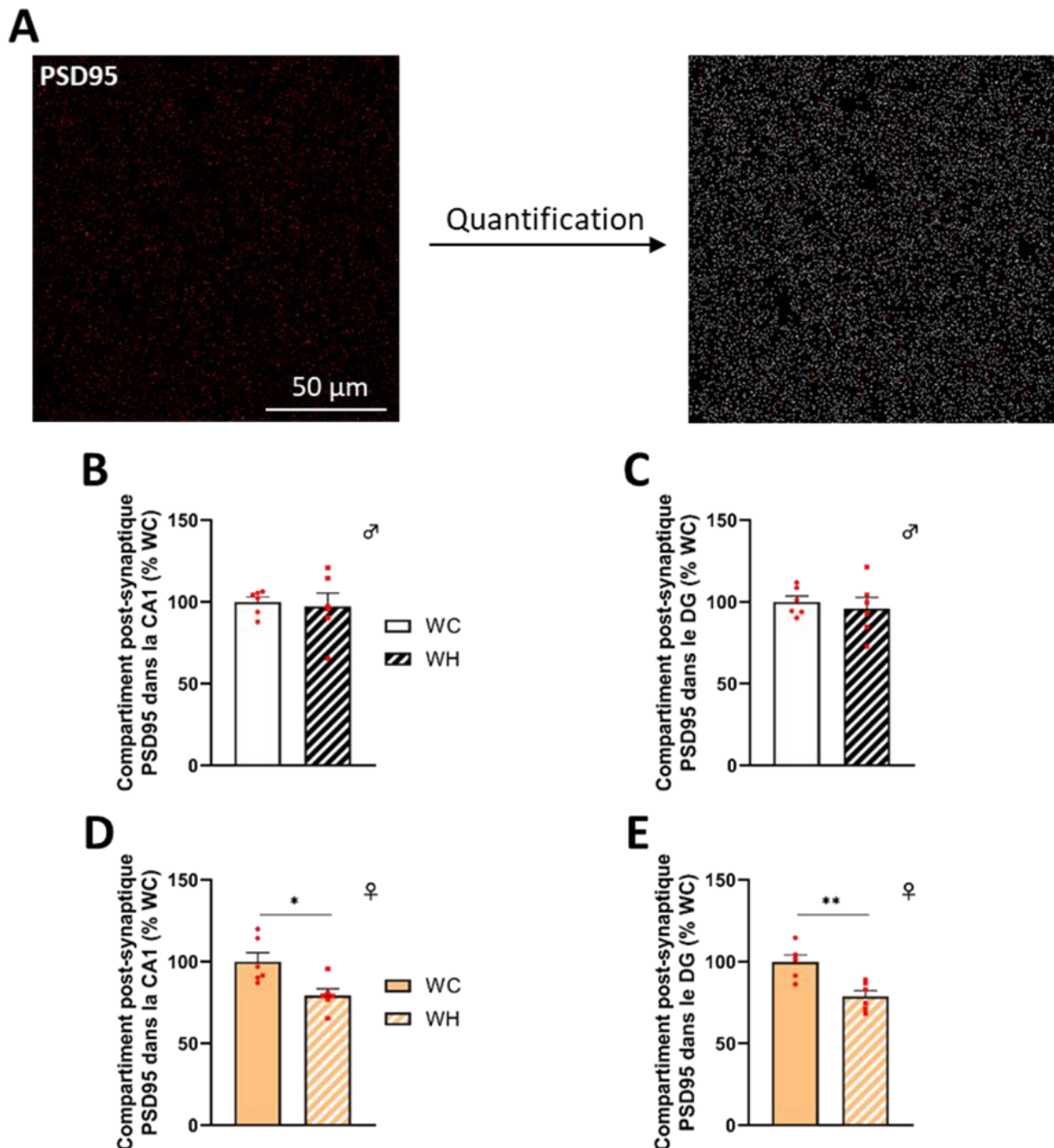


Figure 28 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur la densité de compartiments post-synaptiques dans l'hippocampe chez les descendants mâles et femelles âgés de 7 mois. (A) Image de l'immunofluorescence du marqueur post-synaptique PSD95 (à gauche) et image après quantification des « spots » PSD95+ à l'aide du logiciel Imaris (à droite). (B-E) Quantification du nombre de compartiments post-synaptiques PSD95 dans le *stratum radiatum* de la CA1 (B/D) et de la couche moléculaire du gyrus denté (C/E). Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ vs souris WC en utilisant un test t de Student non apparié. $n = 6$ par groupe.

descendants femelles âgés de 7 mois (**Figure 28 D/E**, CA1 : $p = 0,013$, DG : $p = 0,003$, test t non apparié). En revanche, cet effet n'est pas retrouvé chez les descendants mâles (**Figure 28 B/C**), suggérant une différence liée au sexe pour ce marqueur post-synaptique.

7. Identification des régulateurs en amont impliqués dans les modifications de l'expression des gènes induites par le régime maternel riche en graisse

Il est maintenant admis que les modifications du transcriptome et du protéome, en réponse à un changement environnemental, ne sont pas toujours corrélées (Haider & Pal, 2013 ; Johnson et al., 2022). Ainsi, nous avons également effectué une analyse du protéome hippocampique des descendants mâles et femelles âgés de 7 mois par MS/MS. Il est important de noter que les animaux choisis pour les analyses par RNA-seq et MS/MS sont les mêmes. L'analyse GSEA indique que le régime maternel HF modifie très modérément le protéome hippocampique des descendants âgés de 7 mois puisque seulement 2 petits *clusters* d'ensembles de gènes sont dérégulés chez les mâles (*mobile*, *adénosine triphosphate (ATP)* et *respiration* est augmenté et *régulation négative et actine* est diminué) et aucun chez les femelles (**Figure 29**).

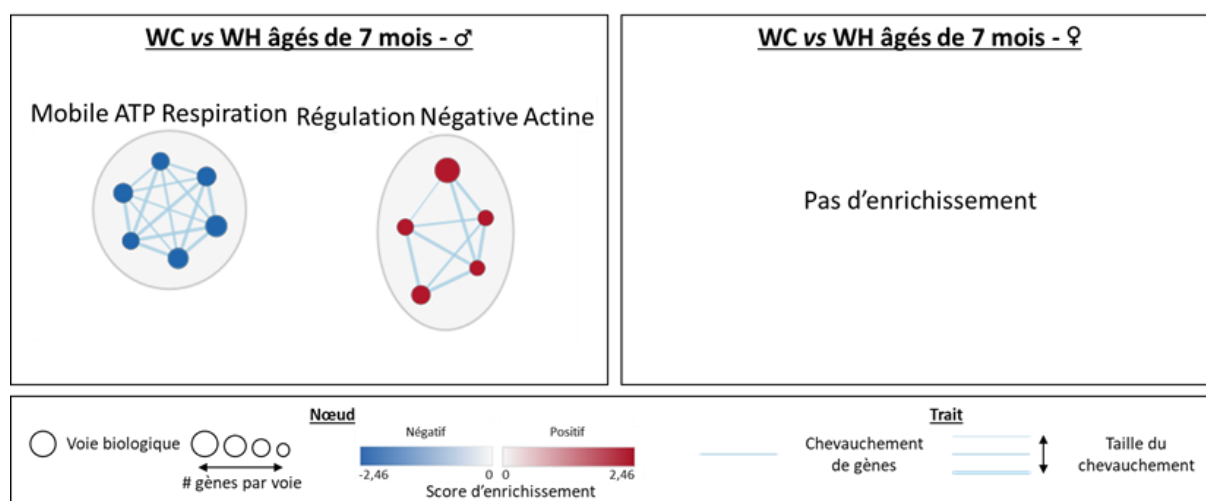


Figure 29 : Analyse en réseau des résultats de l'analyse de l'enrichissement des ensembles de gènes (GSEA) à partir des données RNA-seq du protéome hippocampique des descendants mâles et femelles âgés de 7 mois. Les réseaux (mâles à gauche et femelles à droite), obtenus avec le logiciel Cytoscape, montrent les ensembles de gènes significativement dérégulés (taux de fausse découverte $< 0,25$) lors de l'analyse GSEA, effectuée en utilisant les ensembles de gènes de la base de données Gene Ontology (GO composant cellulaire, GO fonction moléculaire, GO processus biologique). Les clusters avec moins de 5 ensembles de gènes ont été retirés. $n = 5$ WC femelles, $n = 5$ WH femelles, $n = 4$ WC mâles, $n = 4$ WH mâles.

Afin d'avoir une approche plus intégrative, nous avons réalisé une analyse du régulome hippocampique grâce aux données de transcriptomique et de protéomique. Brièvement, l'objectif de cette approche est d'identifier des régulons (un groupe de gènes qui co-varient et qui sont régulés par un même FT) et de tester si chaque régulon est modifié par le régime maternel HF. Ainsi, 5 régulons ont été trouvés significativement dérégulés par le régime maternel HF chez les descendants mâles (Apex1, Ctnnb1, Mecp2, Sfpq, Trim28) et femelles (Ctnnb1, Fhl2, Hdac2, Myef2,

Smarca5), dont un en commun entre les deux sexes (Ctnnb1) (**Figure 30**). Tous ces régulons ont une expression de leurs gènes augmentée par le régime maternel HF (NES > 0).

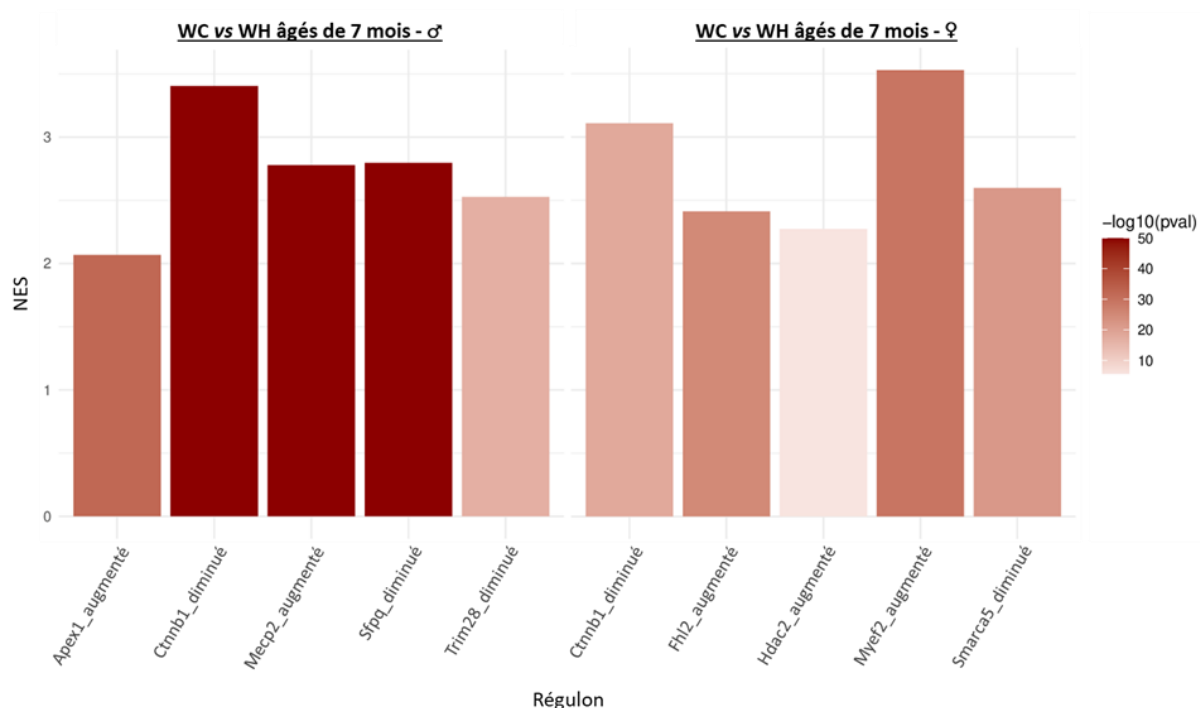
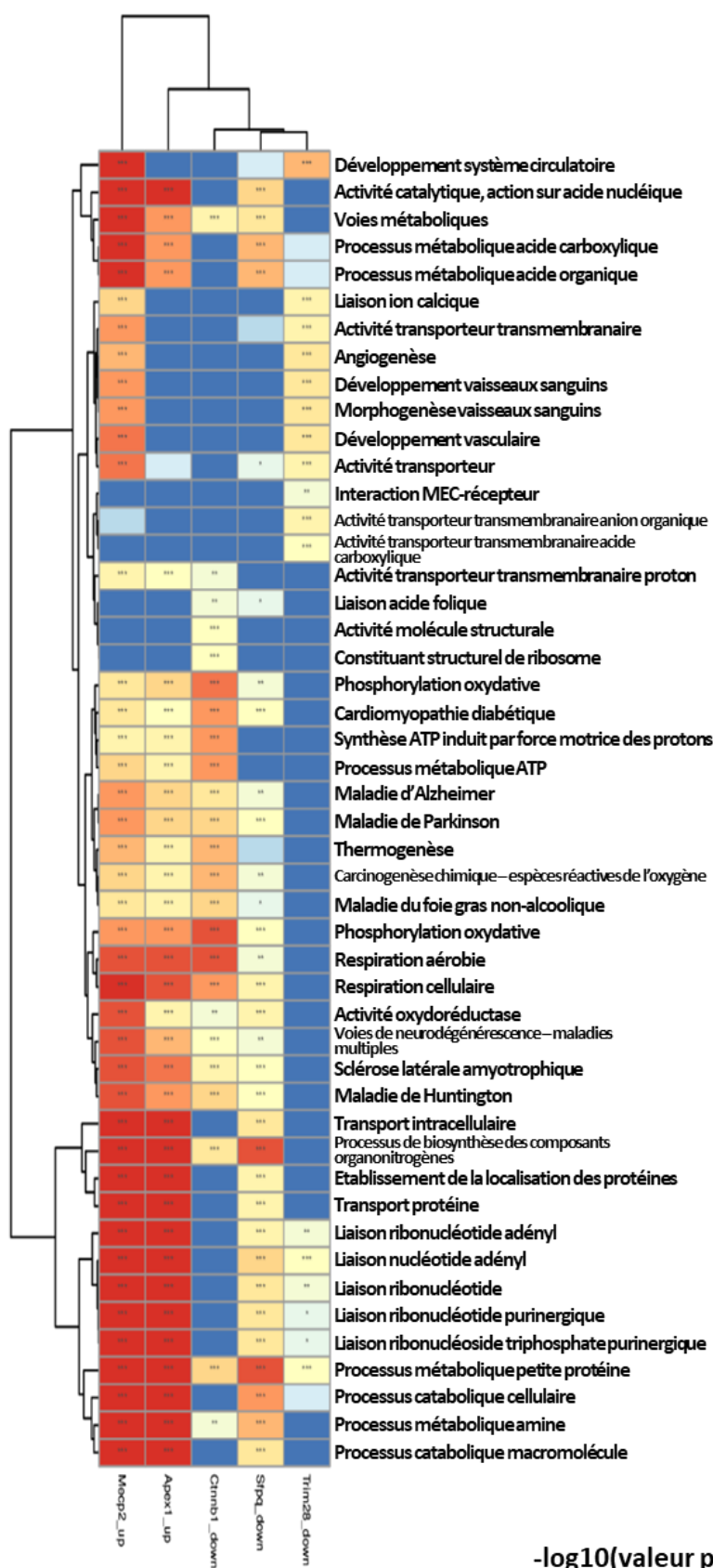


Figure 30 : Identification des régulons dérégulés par le régime maternel riche en graisse à partir des données du transcriptome et du protéome hippocampique des descendants mâles et femelles âgés de 7 mois. Les diagrammes en barres représentent les régulons significativement (valeur p ajustée < 0,001 et |score d'enrichissement normalisé (NES)| > 2) enrichis en gènes surexprimés/sous-exprimés chez les souris WH (mâles à gauche et femelles à droite). Un NES positif signifie que le régulon est enrichi en gènes surexprimés. Dans le nom des régulons, « augmenté » et « diminué » correspondent, respectivement, à un effet activateur ou inhibiteur du facteur de transcription sur les gènes du régulon.

L'analyse de l'enrichissement dans les voies biologiques indique que, bien qu'un seul régulon soit en commun entre les deux sexes, les autres régulons dérégulés chez les mâles et femelles partagent des fonctions similaires (**Figure 31**). Chez les descendants mâles, les régulons Mecp2, Apex1 et Sfpq sont associés aux processus métaboliques, à la respiration cellulaire et aux processus liés à l'ARN. Chez les femelles, les régulons Myef2, Fhl2 et Smarca5 sont également associés à ces fonctions biologiques. Le régulon Ctnnb1, lequel est dérégulé dans les deux sexes, est impliqué dans les processus métaboliques et dans la respiration cellulaire. Toutefois, il y a également quelques différences : le système vasculaire semble modifié uniquement chez les descendants mâles (régulons Mecp2 et Trim28), tandis que la production de cytokines semble modifiée uniquement chez les femelles (régulon Hdac2), mettant en évidence une différence liée au sexe.

A

WC vs WH âgés de 7 mois - ♂



B

WC vs WH âgé de 7 mois - ♀

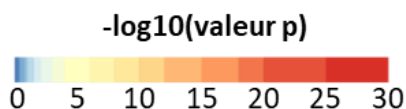
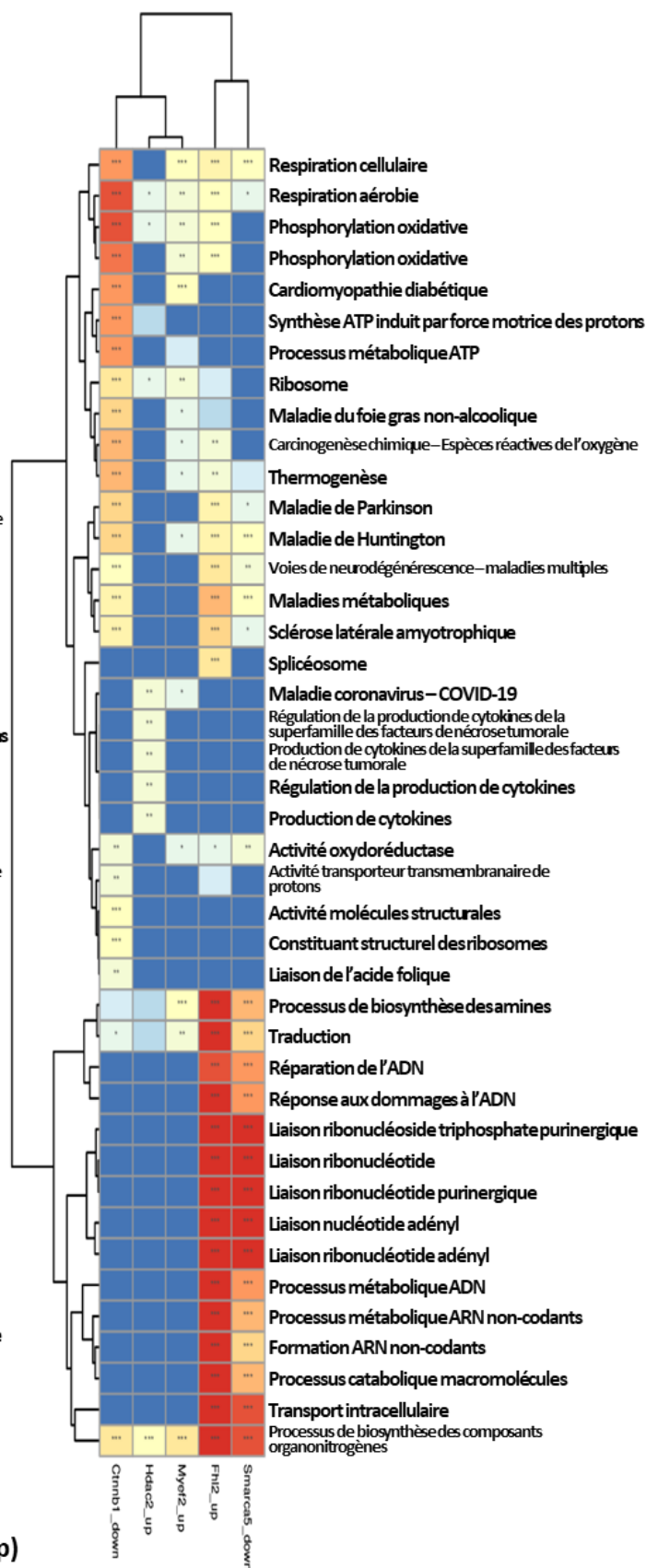


Figure 31 : Analyse de l'enrichissement dans les voies biologiques des gènes des régulons dérégulés par le régime maternel riche en graisse chez les descendants mâles (A) et femelles (B) âgés de 7 mois. Les régulons dérégulés par le régime maternel riche en graisse sont présentés Figure 20. Les heatmap représentent le top 5 des voies biologiques enrichies à partir de l'analyse d'enrichissement effectuée avec les bases de données Gene Ontology (GO composant cellulaire, GO fonction moléculaire, GO processus biologique) et des génomes et gènes de l'encyclopédie de Kyoto (KEGG). *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001.

Conclusion

Pour résumer, nos données indiquent que l'application d'un régime maternel HF durant la lactation induit une altération de la mémoire à long terme chez les descendants mâles et femelles adultes, associée à une augmentation du nombre de cellules souches neurales en prolifération dans la SGZ du GD de l'hippocampe et à une intolérance au glucose chez les mâles. En revanche, il n'y a pas d'effet majeur sur les autres paramètres métaboliques. Par ailleurs, l'approche multi-omiques et intégrative (transcriptomique, protéomique et régulomique) nous a permis d'identifier que les processus mitochondriaux et synaptiques dans l'hippocampe des descendants mâles et femelles sont sensibles au régime maternel HF. En accord avec ces données, nous avons observé une diminution de compartiments post-synaptiques chez les descendants femelles. De plus, bien que les conséquences biologiques soient similaires, les gènes, protéines et régulateurs sont différents selon le sexe. Ainsi, cette première partie démontre que l'hippocampe des descendants est sensible et peut être affecté précocement par un régime maternel HF de façon sexe spécifique, même si celui-ci est appliqué durant une courte période (lactation).

Ces données chez les descendants sauvages ouvrent de nouvelles perspectives. En effet, les troubles métaboliques constituent un facteur de risque majeur de nombreuses maladies neurodégénératives comme la MA. De plus, les troubles cognitifs induits par le régime maternel HF correspondent à une caractéristique clinique clé de la MA. Par ailleurs, si un régime maternel HF altère précocement l'hippocampe, il est possible qu'un même régime puisse également affecter l'hippocampe dans le contexte de la MA, puisque cette structure, qui joue un rôle central dans la cognition, est particulièrement touché dans la MA. Ainsi, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'un régime maternel HF durant la période périnatale exacerbe le développement et la progression de la MA. Dans la partie 2 des résultats, nous testerons cette hypothèse.

Partie 2 : Conséquences d'un régime maternel riche en graisse durant la lactation chez les descendants dans un modèle murin de tauopathie : les souris THY-Tau22

1. Le régime maternel riche en graisse augmente le gain de masse corporelle des descendants THY-Tau22

Nous avons évalué les conséquences d'un régime maternel HF durant la lactation chez les descendants THY-Tau22 mâles et femelles sur les paramètres physiologiques et métaboliques à l'âge de 4 et 7 mois correspondant, respectivement, au début de la pathologie Tau et du déclin cognitif chez les souris TH-Tau22.

Durant la lactation, le régime maternel HF diminue la masse corporelle des mères, ce qui est associé à une augmentation de la prise alimentaire (Figure 22, partie 1). De plus, les descendants mâles et femelles de ces mères ont une masse corporelle plus élevée au sevrage à P21 (mâles : $p = 0,001$, femelles : $p = 0,001$, test t non apparié, Tableau 7). Cette augmentation reste transitoire puisqu'à l'âge de 4 et 7 mois la masse corporelle des descendants mâles et femelles n'est pas différente entre les régimes maternels (mâles âgés de 4 mois : $p = 0,165$, mâles âgés de 7 mois : $p = 0,186$, femelles âgées de 4 mois : $p = 0,524$, femelles âgées de 7 mois : $p = 0,164$, test t non apparié).

Paramètres	TC ♂	TH ♂	Significativité	TC ♀	TH ♀	Significativité
Masse corporelle à P21 (g)	8,6 ± 0,3	10,1 ± 0,2	P = 0,001 ; ***	9,0 ± 0,1	9,6 ± 0,2	P = 0,001 ; ***
Masse corporelle à 4 mois (g)	25,1 ± 0,4	24,2 ± 0,5	P = 0,165	19,2 ± 0,3	19,6 ± 0,4	P = 0,524
Masse corporelle à 7 mois (g)	28,6 ± 1,1	26,8 ± 0,7	P = 0,186	22,6 ± 0,4	21,8 ± 0,2	P = 0,164
Glycémie à jeun (6 h) à 4 mois (mg/dL)	166,7 ± 4,7	162,4 ± 4,9	P = 0,535	154,8 ± 4,8	151,4 ± 6,2	P = 0,666
Insulinémie à jeun (6 h) à 4 mois (µg/L)	0,5 ± 0,05	0,4 ± 0,05	P = 0,826	0,3 ± 0,04	0,3 ± 0,02	P = 0,615
Acides gras libres à 4 mois (mmol/L)	1,14 ± 0,06	1,06 ± 0,04	P = 0,239	1,0 ± 0,04	1,03 ± 0,04	P = 0,666
Triglycérides à 4 mois (mg/dL)	91,8 ± 4,9	79,6 ± 2,4	P = 0,029 ; *	81,3 ± 3,5	76,2 ± 1,3	P = 0,187
Cholestérol total à 4 mois (mg/dL)	85,5 ± 4,4	81,3 ± 2,6	P = 0,406	72,7 ± 2,0	63,9 ± 2,2	P = 0,008 ; **
Température (°C) à 4	37,1 ±	37,1 ±	P = 0,873	37,3 ±	37,2 ±	P = 0,707

Tableau 7 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur les paramètres physiologiques et métaboliques des descendants mâles et femelles THY-Tau22. Les valeurs sont exprimées comme la moyenne ± SEM. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs souris TC et le sexe respectif en utilisant un test t de Student non apparié. Les différences significatives sont indiquées en gras. n = 19 TC femelles, n = 23 TH femelles, n = 22 TC mâles, n = 26 TH mâles.

= 0,186, femelles âgées de 4 mois : $p = 0,524$, femelles âgées de 7 mois : $p = 0,164$, test t non apparié). En accord avec ces données, il n'y a pas de modification de la glycémie et de l'insulinémie après 6 h de jeûne, ni de la quantité d'AGL plasmatiques et de la température rectale chez les descendants âgés de 4 mois (**Tableau 7**). En revanche, le niveau de TG plasmatiques est significativement diminué par le régime maternel HF chez les descendants mâles âgés de 4 mois, mais n'est pas modifié chez les femelles (mâles : $p = 0,029$, femelle : $p = 0,187$, test t non apparié, **Tableau 7**). A l'inverse, le niveau de cholestérol total est diminué par le régime maternel HF uniquement chez les descendants femelles âgées de 4 mois, suggérant une différence sexuelle (mâles : $p = 0,406$, femelles : $p = 0,008$, test t non apparié, **Tableau 7**).

2. Le régime maternel riche en graisse induit une intolérance au glucose chez les descendants THY-Tau22 mâles

Afin d'évaluer l'impact du régime maternel HF sur le métabolisme glucidique, nous avons soumis les souris âgées de 3 mois à une surcharge en glucose lors d'un IPGTT, puis suivi la glycémie à différents temps post-injection. Les résultats indiquent que le régime maternel HF induit une augmentation plus importante de la glycémie chez les descendants mâles à 15 min post-injection, laquelle retourne à un niveau basal après 120 min, suggérant une intolérance au glucose (**Figure 32 A**, $p = 0,038$ à 15 min post-injection de glucose, 2W-ANOVA suivi par un test *post hoc* de Sidak). De plus, cet effet est dépendant du sexe puisqu'il n'est pas observé chez les descendants femelles (**Figure 32 B**).

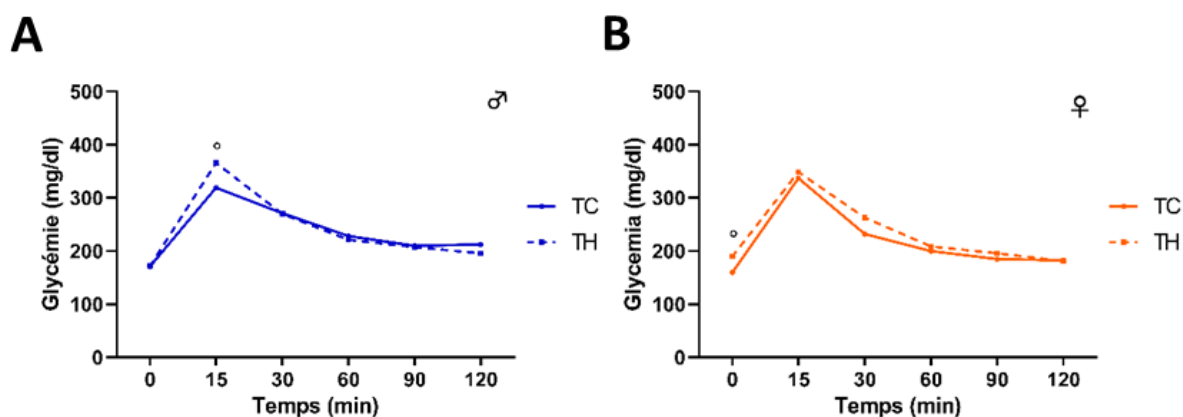


Figure 32 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation lors d'un test de tolérance au glucose par injection intrapéritonéale de glucose (IPGTT) chez les descendants mâles et femelles THY-Tau22 âgés de 3 mois. L'évolution de la glycémie au cours du temps, respectivement chez les descendants mâles (**A**) et femelles (**B**). Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. $^{\circ}p < 0,05$ vs souris TC en utilisant un test ANOVA à deux voies suivi d'un test *post hoc* de Sidak. $n = 11$ TC femelles, $n = 10$ TH femelles, $n = 13$ TC mâles, $n = 14$ TH mâles.

3. Le régime maternel riche en graisse altère la mémoire spatiale des descendants THY-Tau22

Les conséquences du régime maternel HF durant la lactation sur les paramètres cognitifs ont été évaluées chez les descendants âgés de 7 mois, correspondant au moment d'apparition des troubles cognitifs dans les souris THY-Tau22 (Van der Jeugd et al., 2013, 2013).

Avant d'étudier la mémoire des souris, nous avons évalué l'activité spontanée et le comportement de type anxieux, deux paramètres qui peuvent influencer sur la mémoire. L'analyse de l'activité spontanée par le test en champs libre indique que le régime maternel HF ne modifie pas la distance parcourue et la vélocité des descendants mâles et femelles, suggérant que les souris n'ont pas de défaut locomoteur majeur (**Figure 33 A/B/D/E**). Par ailleurs, l'analyse du comportement de type anxieux à l'aide du labyrinthe en croix surélevé révèle que les descendants THY-Tau22 mâles et femelles passent significativement plus de temps dans les bras ouverts que les souris sauvages, suggérant une désinhibition qui a déjà été rapportée dans ce modèle (mâles TC vs WC : $p = 0,007$, femelle TC vs WC : $p = 0,001$, 1W-ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey, **Figure 33 C/F**). En revanche, le régime maternel HF ne modifie pas le comportement de type anxieux.

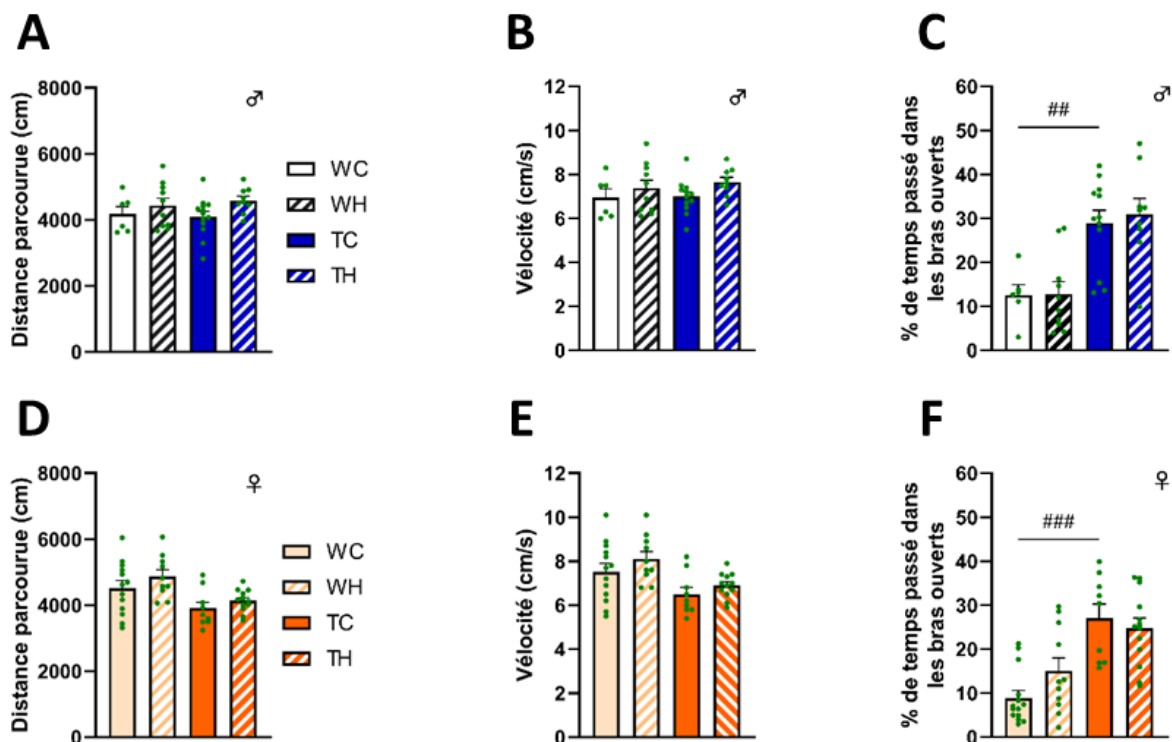


Figure 33 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur l'activité spontanée et le comportement de type anxieux des descendants mâles (A-C) et femelles (D-F) âgés de 6-7 mois. Distance parcourue (**A/D**) et vélocité (**B/E**) lors du test de l'actimétrie qui permet d'étudier l'activité spontanée. (**C/F**) Pourcentage de temps passé dans les bras ouverts lors du test du labyrinthe en croix surélevé qui permet d'étudier le comportement de type anxieux. Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ souris TC vs souris WC en utilisant un ANOVA à une voie suivi d'un test *post hoc* de Tukey. $n = 14$ WC femelles, $n = 11$ WH femelles, $n = 9$ TC femelles, $n = 13$ TH femelles, $n = 6$ WC mâles, $n = 10$ WH mâles, $n = 13$ TC mâles, $n = 9$ TH mâles.

La mémoire spatiale à court terme a été testée à l'aide du labyrinthe en Y. Durant la phase d'apprentissage (les souris ont accès à deux des trois bras), les différents groupes expérimentaux passent autant de temps dans le bras familier que dans le bras de départ, à l'exception des descendants TH mâles qui ont une préférence pour le bras familier ($p = 0,002$, test t à un échantillon, **Figure 34 A/C**). Durant la phase de test (intervalle entre les deux phases de deux min), les descendants WC, WH et TC mâles et femelles explorent significativement plus de 50% (pourcentage de chance d'explorer le bras nouveau) le bras nouveau, suggérant qu'ils ont retenu la position des différents bras (mâles WC : $p = 0,002$, mâles WH : $p = 0,004$, mâles TC : $p = 0,001$, femelles WC : $p = 0,001$, femelles WH : $p = 0,001$, femelles TC : $p = 0,007$, test t à un échantillon, **Figure 34 B/D**). A l'inverse, les descendants TH mâles et femelles ne passent pas significativement plus de 50% du temps dans le bras nouveau, suggérant une altération de la mémoire spatiale à court terme (mâles TH : $p = 0,222$, femelles TH : $p = 0,607$, test t à un échantillon, **Figure 34 B/D**).

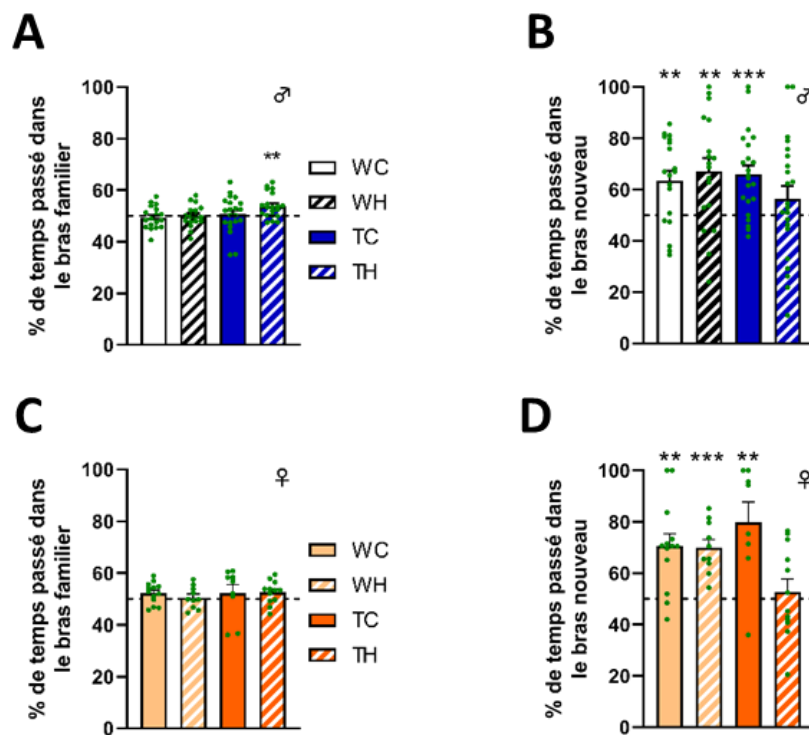


Figure 34 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur la mémoire spatiale à court terme des descendants mâles (A/B) et femelles (C/D) âgés de 6-7 mois. La mémoire spatiale à court-terme a été évaluée par le test du labyrinthe en Y. **(A/C)** Pourcentage de temps passé dans le bras familier par rapport au temps total durant la phase d'apprentissage. Les lignes pointillées correspondent au pourcentage théorique de chance d'explorer le bras familier (50%). **(B/D)** Pourcentage de temps passé dans le bras nouveau par rapport au temps passé dans les deux bras nouveau et familier lors de la phase de test. Les lignes pointillées correspondent au pourcentage de chance d'explorer le bras nouveau (50%). Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ en utilisant un test t à un échantillon (valeur théorique : 50%). $n = 13$ WC femelles, $n = 11$ WH femelles, $n = 9$ TC femelles, $n = 13$ TH femelles, $n = 19$ WC mâles, $n = 18$ WH mâles, $n = 22$ TC mâles, $n = 22$ TH mâles.

La mémoire spatiale de référence à long terme a été testée à l'aide du labyrinthe de Barnes, une tâche dépendante de l'hippocampe (Barnes, 1979 ; Pitts, 2018). Durant la phase d'apprentissage, l'ensemble des groupes expérimentaux parcourent moins de distance pour trouver la boîte d'échappement au cours des 4 jours, suggérant que les souris ont appris sa position grâce aux repères spatiaux ($p < 0,001$, 2W-ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey, **Figure 35 A/C**). Durant la phase de test ayant lieu 24 h après le dernier entraînement, les souris mâles sauvages passent significativement plus de temps dans le quadrant cible que dans les autres quadrants, suggérant qu'elles ont retenu la position du trou cible (mâles WC : $p = 0,030$, mâles WH : $p = 0,012$, 2W-ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Sidak, **Figure 35 B**). En revanche, les souris TC et TH mâles ne passent pas significativement plus de temps dans le quadrant cible (contenant le trou cible), suggérant une altération de la mémoire à long terme (mâles TC : $p = 0,383$, mâles TH : $p = 0,996$, 2W-ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Sidak, **Figure 35 B**). Toutefois, il est à noter une tendance pour les descendants TC mâles. Celle-ci est confirmée en regardant la proportion du nombre de souris ayant exploré la cible élargie correspondant au trou cible et aux deux trous voisins. En effet, tandis que 78% des souris TC ont explorée cette zone, aucune souris TH l'a explorée, suggérant une altération de la mémoire spatiale de référence à long terme pour les descendants TH ($p = 0,003$, test exact de Fisher, **Figure 35 E**). Chez les descendants femelles, les souris WC, WH et TH passent significativement plus de temps dans le quadrant cible par rapport aux autres quadrants, suggérant qu'elles ont retenu la position du trou cible (femelles WC : $p = 0,007$, femelles WH : $p = 0,002$, femelles TH : $p = 0,016$, 2W-ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Sidak, **Figure 35 D**). En revanche, bien qu'une légère tendance se dégage pour les souris TC elles ne passent pas plus de temps dans le quadrant cible, suggérant une altération de la mémoire à long terme (femelles TC : $p = 0,690$, 2W-ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Sidak, **Figure 35 D**). Cette tendance est confirmée par l'analyse de la proportion de souris ayant exploré la zone élargie. En effet, la majorité des souris TC et TH femelles a exploré cette zone sans différence de proportion entre les deux groupes, suggérant que les descendants femelles se sont souvenus de la localisation du trou cible et mettant en évidence une différence liée au sexe ($p = 0,999$, test exact de Fisher, **Figure 35 F**).

4. Le régime maternel riche en graisse augmente la phosphorylation de la protéine Tau hippocampique chez les descendants THY-Tau22 mâles âgés de 4 mois et femelles âgés de 7 mois

L'étude de la pathologie Tau a été effectuée chez les animaux âgés de 4 et 7 mois, celle-ci débutant à l'âge de 4 mois au niveau de l'hippocampe chez les souris THY-Tau22.

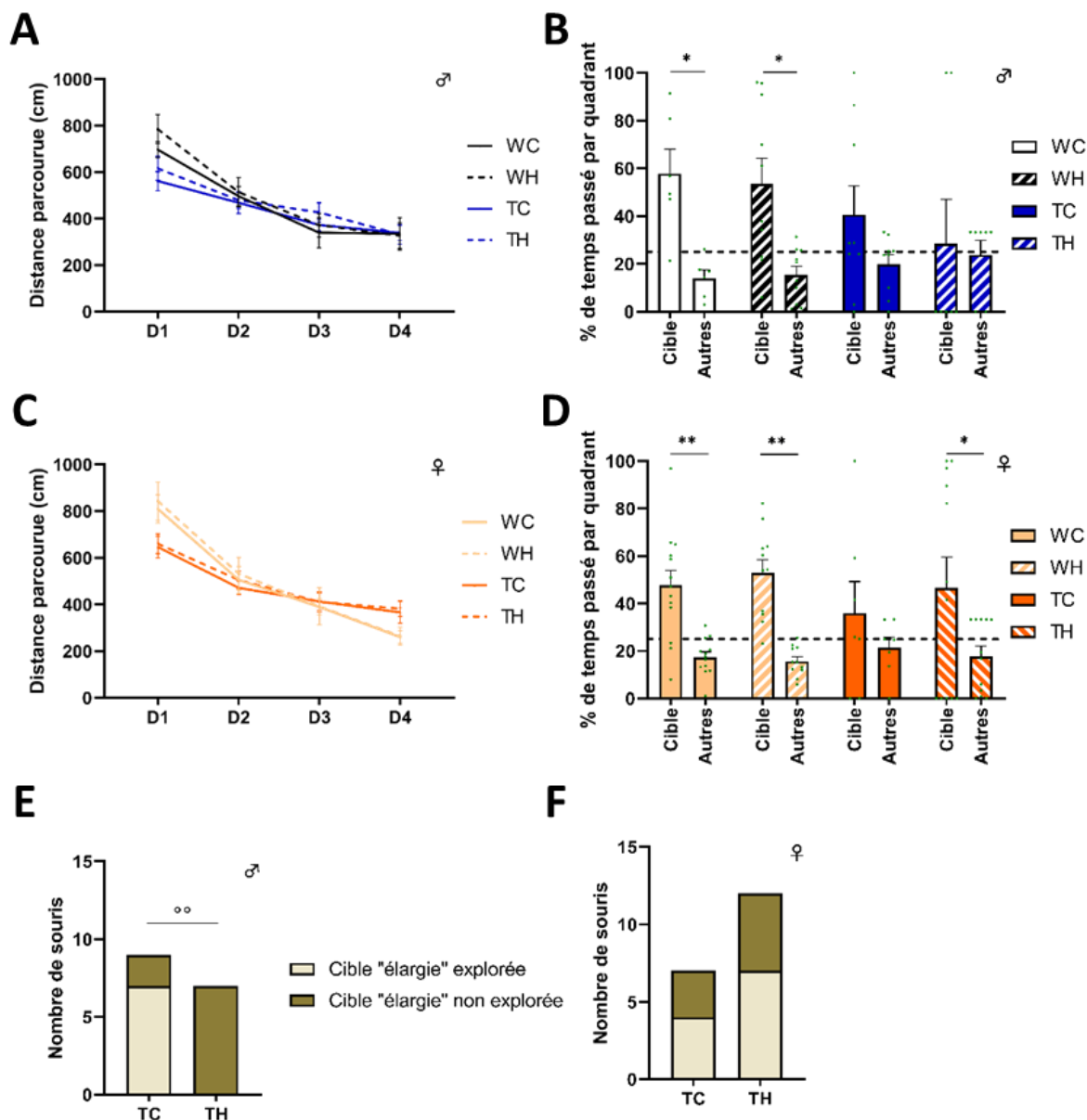


Figure 35 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur la mémoire spatiale de référence à long terme des descendants mâles (A/B, E) et femelles (C/D, F) âgés de 6-7 mois. La mémoire spatiale à long terme a été évaluée par le test du labyrinthe de Barnes. **(A/C)** Distance parcourue durant la phase d'apprentissage représentant la capacité pour l'animal à trouver la boîte d'échappement durant les quatre jours d'entraînement. **(B/D)** Pourcentage de temps passé dans quadrant cible (contenant le trou cible) et les autres quadrants durant la phase test ayant lieu 24 h après le dernier jour d'entraînement. Les lignes pointillées correspondent au pourcentage de chance d'explorer le quadrant (25%). **(E/F)** Nombre de souris ayant exploré la cible « élargie » (trou cible et les deux trous voisins de celui-ci) et ne l'ayant pas explorée. Uniquement les souris TC et TH sont présentées. L'ensemble des souris WC et WH a exploré la cible « élargie ». Les souris ayant exploré les labyrinthes moins de 30 s ont été exclues (2 TC femelles, 1 TH femelle, 4 TC mâles et 2 TH mâles). Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. Pour les graphiques **A** et **C**, *** $p < 0,001$ pour chaque condition en utilisant test ANOVA à deux voies. Pour les graphiques **B** et **D**, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ quadrants autres vs quadrant cible en utilisant test ANOVA à deux voies suivi d'un test *post hoc* de Sidak. Pour les graphiques **E** et **F**, ° $p < 0,01$ en utilisant un test exact de Fisher. $n = 13$ WC femelles, $n = 11$ WH femelles, $n = 7$ TC femelles, $n = 12$ TH femelles, $n = 10$ WC mâles, $n = 6$ WH mâles, $n = 9$ TC mâles, $n = 7$ TH mâles.

Dans un premier temps, nous avons regardé si le régime maternel HF durant la lactation influence l'expression du transgène (**Figure 36**). Chez les souris âgées de 4 mois, le régime maternel HF ne modifie ni l'expression du transgène ni son niveau protéique que ce soit chez les

descendants mâles ou femelles. Cette effet est durable chez les femelles puisqu'aucun effet du régime maternel HF n'est présent à l'âge de 7 mois. En revanche, chez les descendants mâles, bien que le régime maternel HF ne modifie pas l'expression du transgène, son niveau protéique est significativement augmenté ($p = 0,045$, test t non apparié, **Figure 36 D**).

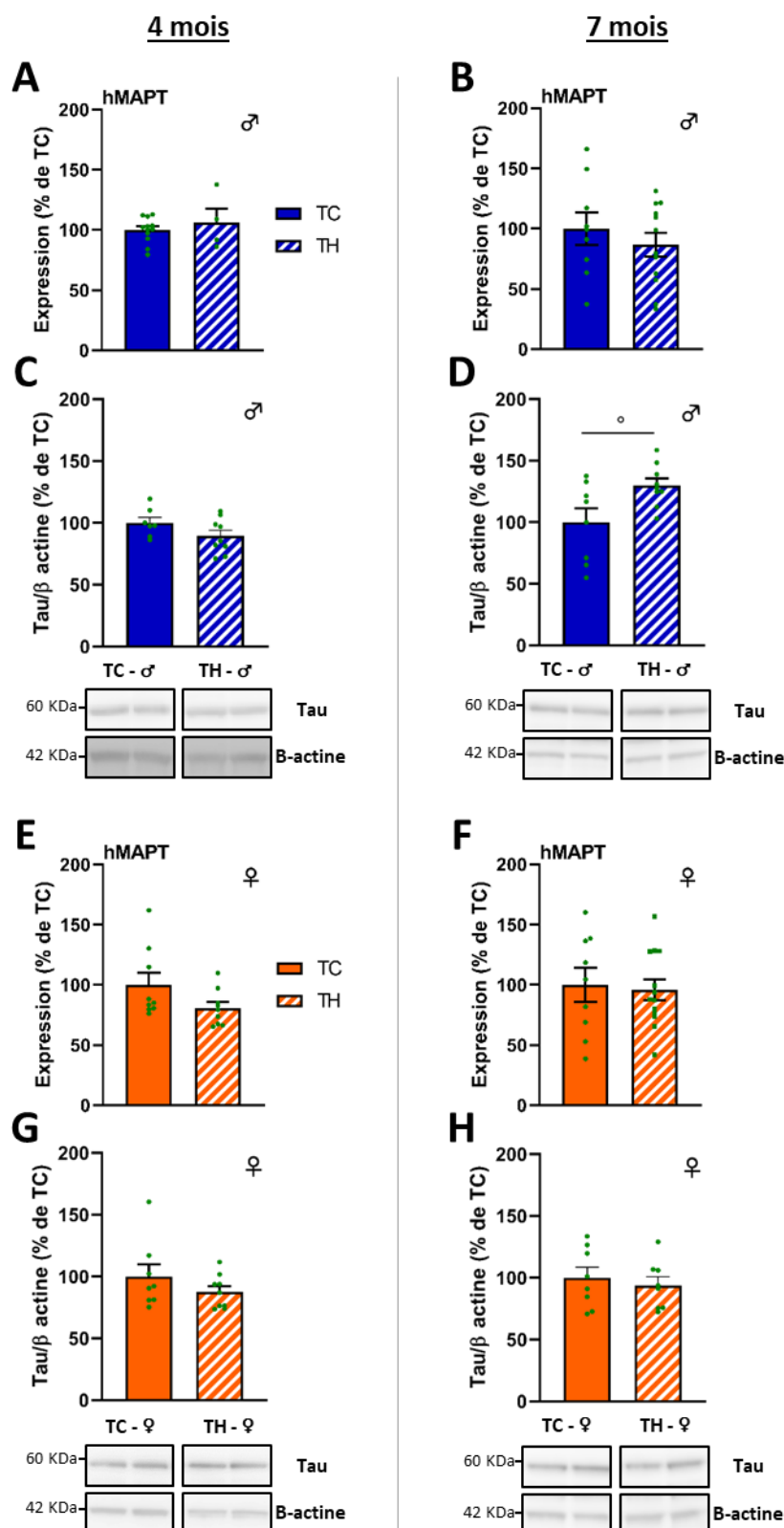


Figure 36 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur l'expression du transgène chez les descendants mâles (A-D) et femelles (E-H) âgés de 4 et 7 mois. (A/B et E/F) Expression du transgène *MAPT* humain (*hMAPT*) mesurée par qPCR dans l'hippocampe des descendants mâles et femelles âgés de 4 et 7 mois. (C/D et G/H) Niveau protéique du transgène *MAPT* humain (*hMAPT*) mesuré par immuno-empainte dans l'hippocampe des descendants mâles et femelles âgés de 4 et 7 mois. Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. $^{\circ}p < 0,05$ souris TH vs souris TC en utilisant un test t de Student non apparié. Pour le graphique A : $n = 13$ TC mâles, $n = 4$ TH mâles. Pour le graphique: $n = 9$ TC mâles, $n = 12$ TH mâles. Pour les figures C/D et G/H : $n = 6$ par groupe. Pour le graphique E : $n = 10$ TC femelles, $n = 9$ TH femelles. Pour le graphique F : $n = 9$ TC femelles, $n = 13$ TH femelles.

Ensuite, nous avons évalué le profil isoélectrique de la protéine Tau qui peut être influencé par les modifications post-traductionnelles, dont la phosphorylation qui acidifie la protéine. L'analyse du profil chez les descendants mâles THY-Tau22 âgés de 4 mois indique que le régime maternel HF acidifie la protéine Tau, suggérant une potentielle augmentation du niveau de phosphorylation de la protéine Tau (**Figure 37 A**). Cela a été confirmé par l'analyse de différents phosphoépitoques physiologiques (pT181, pS396, pS404) et pathologiques (pY18, pS214, pT212/S214, pS422) de la protéine Tau (Simic et al., 2016). En effet, le régime maternel HF augmente le niveau de phosphorylation de Tau sur les résidus pY18 ($p = 0,014$, test t non apparié), pT212/S214 (sites phosphorylés dans les formes agrégées de la protéine Tau, $p = 0,050$, test t non apparié) et pS396/S404 ($p = 0,005$, test t non apparié) chez les descendants mâles THY-Tau22 (**Figure 37 B**). En revanche, le régime maternel HF ne modifie pas le profil isoélectrique chez les descendants mâles âgés de 7 mois, suggérant un effet transitoire (**Figure 38 A**). De plus, le niveau phosphorylation de la protéine Tau est diminué sur les phosphoépitoques pY18 ($p = 0,003$, test t non apparié), pT181 ($p = 0,001$, test t non apparié), pS214 ($p = 0,021$, test t non apparié), pS396 ($p = 0,038$, test t non apparié), pS396/S404 ($p = 0,001$, test t non apparié) et pS422 ($p = 0,004$, test t non apparié) chez les descendants mâles TH (**Figure 38 B**). Cet effet s'expliquerait principalement par l'augmentation de la protéine Tau totale puisque lorsque les données ne sont pas normalisées à la quantité de protéine Tau totale, la diminution n'est plus présente pour la plupart des phosphoépitoques (données non montrées). A l'inverse, bien qu'il n'y ait pas d'effet du régime maternel HF sur le profil isoélectrique et sur le niveau de phosphorylation de la protéine Tau chez les descendants femelles THY-Tau22 âgés de 4 mois (**Figure 39**), le régime modifie le profil isoélectrique de la protéine Tau avec des formes plus acides mais aussi plus basiques chez ceux âgés de 7 mois, suggérant une augmentation de formes phosphorylées mais aussi de formes peu phosphorylées et/ou présentant d'autres MPT (**Figure 40 A**). Ces données sont en accord avec les résultats des immunoempreintes qui révèlent une augmentation de la protéine Tau par le régime maternel HF uniquement chez les descendants femelles âgés de 7 mois, notamment sur les résidus pY18 ($p = 0,002$, test t non apparié), PT181 ($p = 0,014$, test t non apparié), pS214 ($p = 0,001$, test t non apparié), pT212/S214 ($p = 0,011$, test t non apparié), pS396/S404 ($p = 0,001$, test t non apparié) et pS422 ($p = 0,001$, test t non apparié) (**Figure 40 B**). Toutefois, cela n'a pas été confirmé par immunomarquage contre le phosphoépitoque pS422, ni par immunomarquage contre les formes agrégées de la protéine (anticorps MC1 et AT100, données non montrées) (**Figure 41**).

Par ailleurs, de récents travaux au sein du laboratoire ont mis en évidence une nouvelle forme tronquée de la protéine Tau retrouvée chez la souris THY-Tau22 mais aussi spécifiquement dans le cerveau des patients atteints de la MA, appelée AcMet11-Tau [brevet : EP17305355.4 (Hamdane et al., 2017)]. Tandis que le régime n'affecte pas la quantité de cette forme chez les

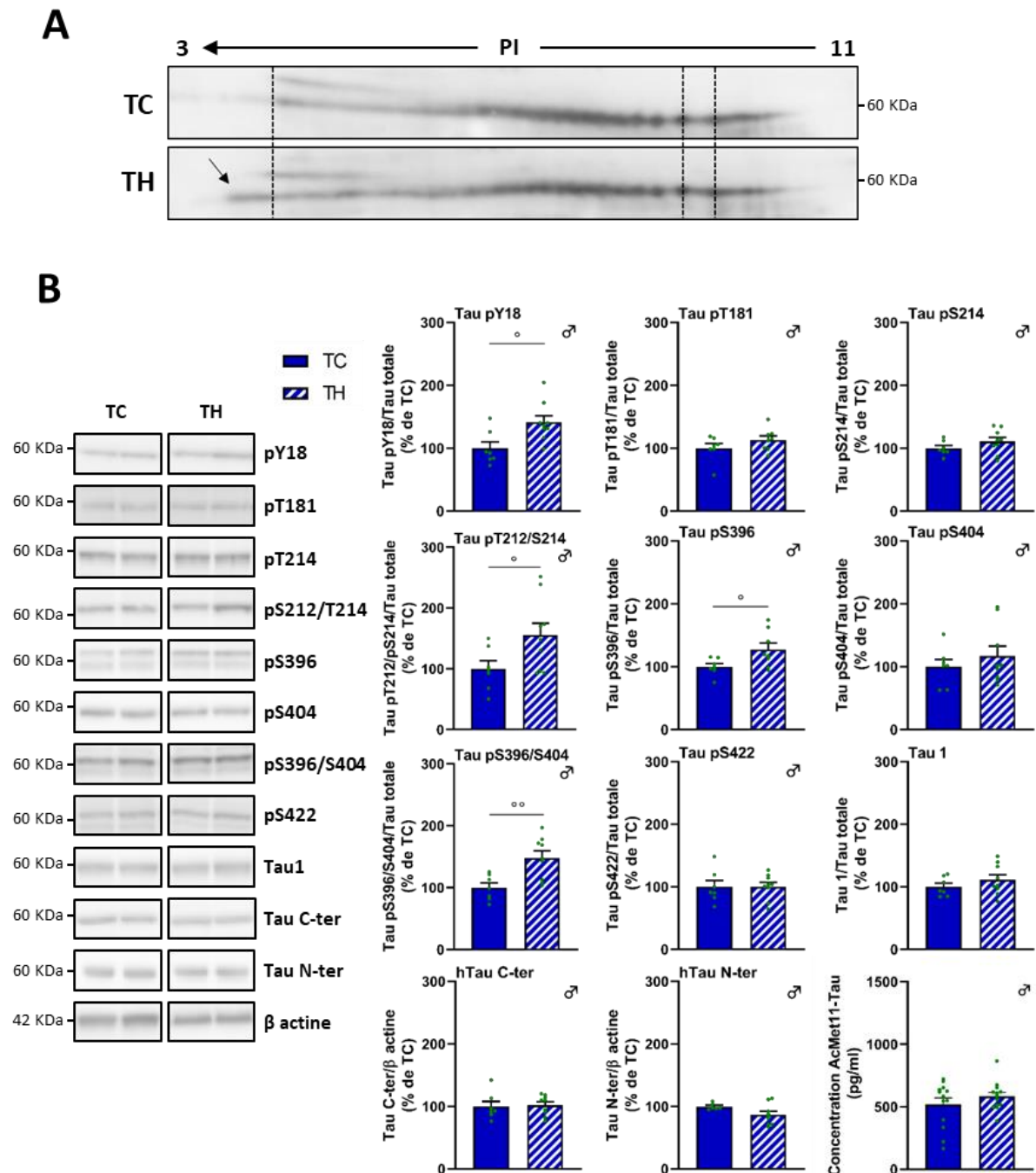


Figure 37 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur la phosphorylation de la protéine Tau hippocampique chez les descendants mâles THY-Tau22 âgés 4 mois. (A) Profil électrophorétique de la protéine Tau humaine (anticorps anti-Tau N-ter) obtenu après une électrophorèse bidimensionnelle. La flèche indique une augmentation des isovariants de la protéine Tau ayant un point isoélectrique acide chez les descendants TH par rapport aux TC. **(B)** Quantification des immunoempreintes de différents phosphoépitoques de la protéine Tau ainsi que des épitoques déphosphorylés (Tau1, sites 195, 198, 199 et 202) et la forme totale (Tau C-ter et Tau N-ter). Le dernier graphique correspond à la quantification du dosage ELISA de la forme tronquée AcMet11-Tau. Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. $^{\circ}p < 0,05$, $^{\circ\circ}p < 0,01$ souris TH vs souris TC en utilisant un test t de Student non apparié. En **A** : $n = 6$ par groupe. En **B** : $n = 8/9$ par groupe.

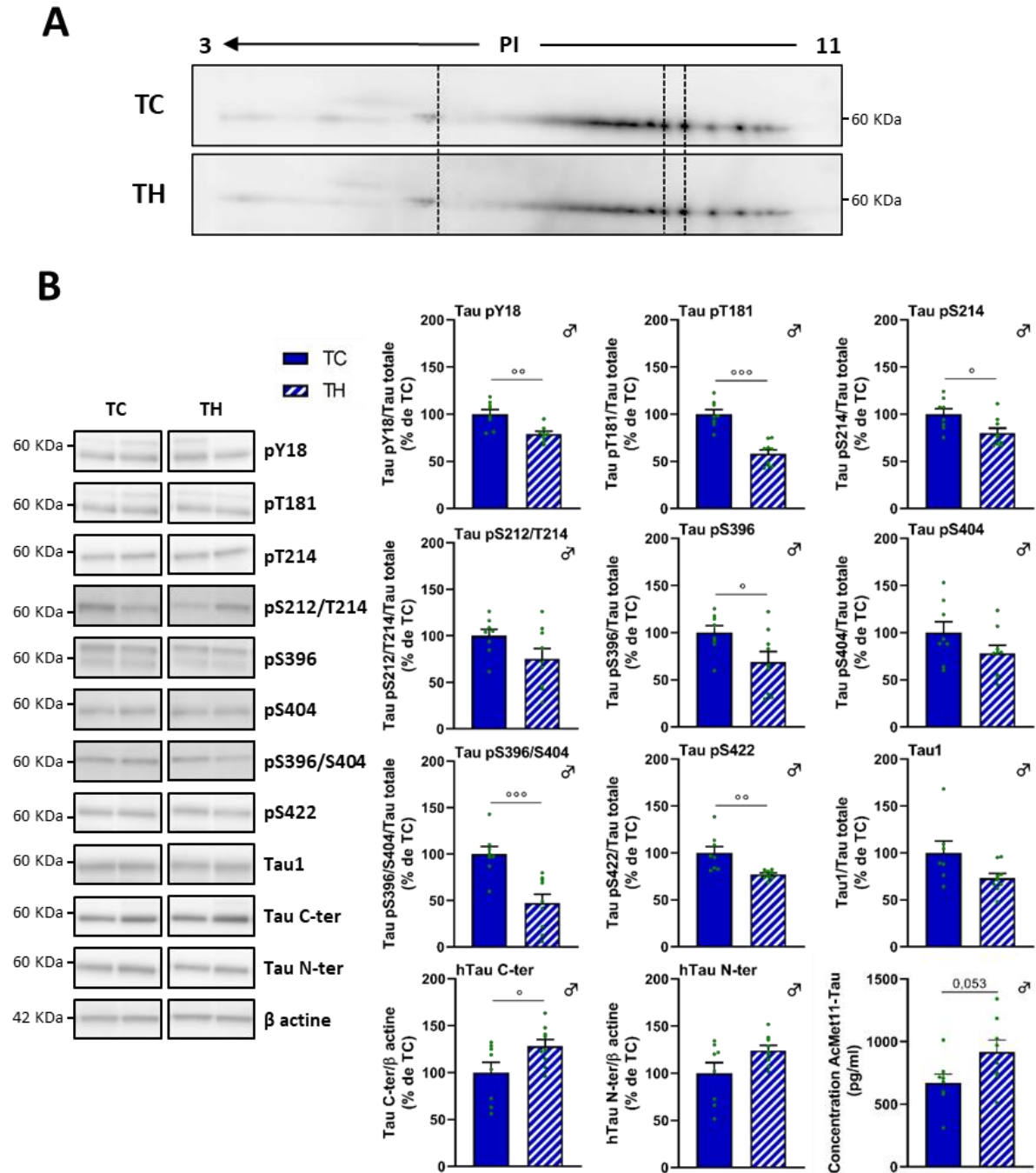


Figure 38 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur la phosphorylation de la protéine Tau hippocampique chez les descendants mâles THY-Tau22 âgés 7 mois. (A) Profil électrophorétique de la protéine Tau humaine (anticorps anti-Tau N-ter) obtenu après une électrophorèse bidimensionnelle. **(B)** Quantification des immunoempreintes de différents phosphoépitoques de la protéine Tau ainsi que des épitopes déphosphorylés (Tau1, sites 195, 198, 199 et 202) et la forme totale (Tau C-ter et Tau N-ter). Le dernier graphique correspond à la quantification du dosage ELISA de la forme tronquée AcMet11-Tau. Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. $^{\circ}p < 0,05$, $^{\circ\circ}p < 0,01$, $^{\circ\circ\circ}p < 0,001$ souris TH vs souris TC en utilisant un test t de Student non apparié. En **A** : $n = 6$ par groupe. En **B** : $n = 8/9$ par groupe.

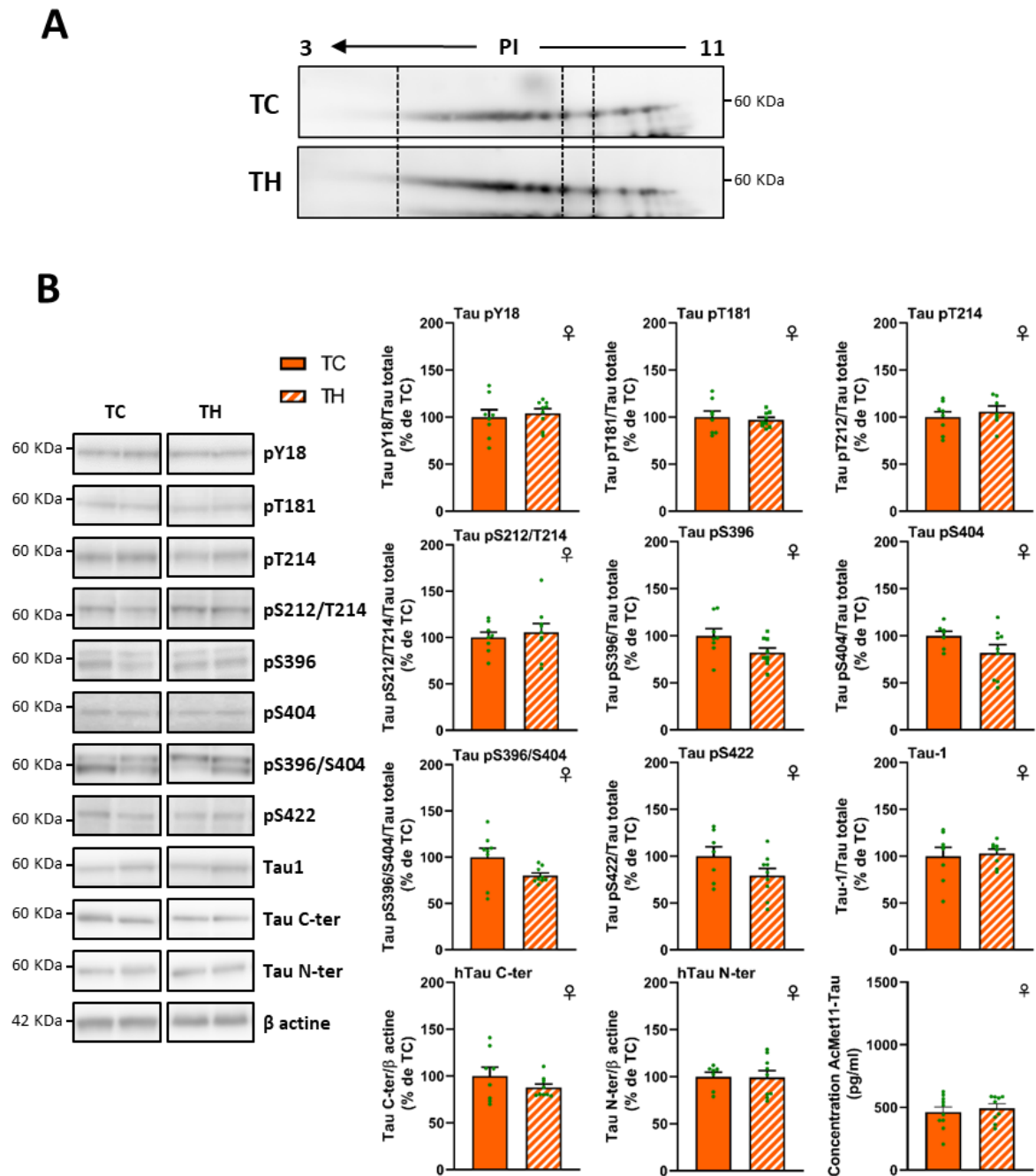


Figure 39 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur la phosphorylation de la protéine Tau hippocampique chez les descendantes femelles THY-Tau22 âgées 4 mois. (A) Profil électrophorétique de la protéine Tau humaine (anticorps anti-Tau N-ter) obtenu après une électrophorèse bidimensionnelle. **(B)** Quantification des immunoempreintes de différents phosphoépitoques de la protéine Tau ainsi que des épitoques déphosphorylés (Tau1, sites 195, 198, 199 et 202) et la forme totale (Tau C-ter et Tau N-ter). Le dernier graphique correspond à la quantification du dosage ELISA de la forme tronquée AcMet11-Tau. Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. En **A** : $n = 6$ par groupe. En **B** : $n = 8/9$ par groupe.

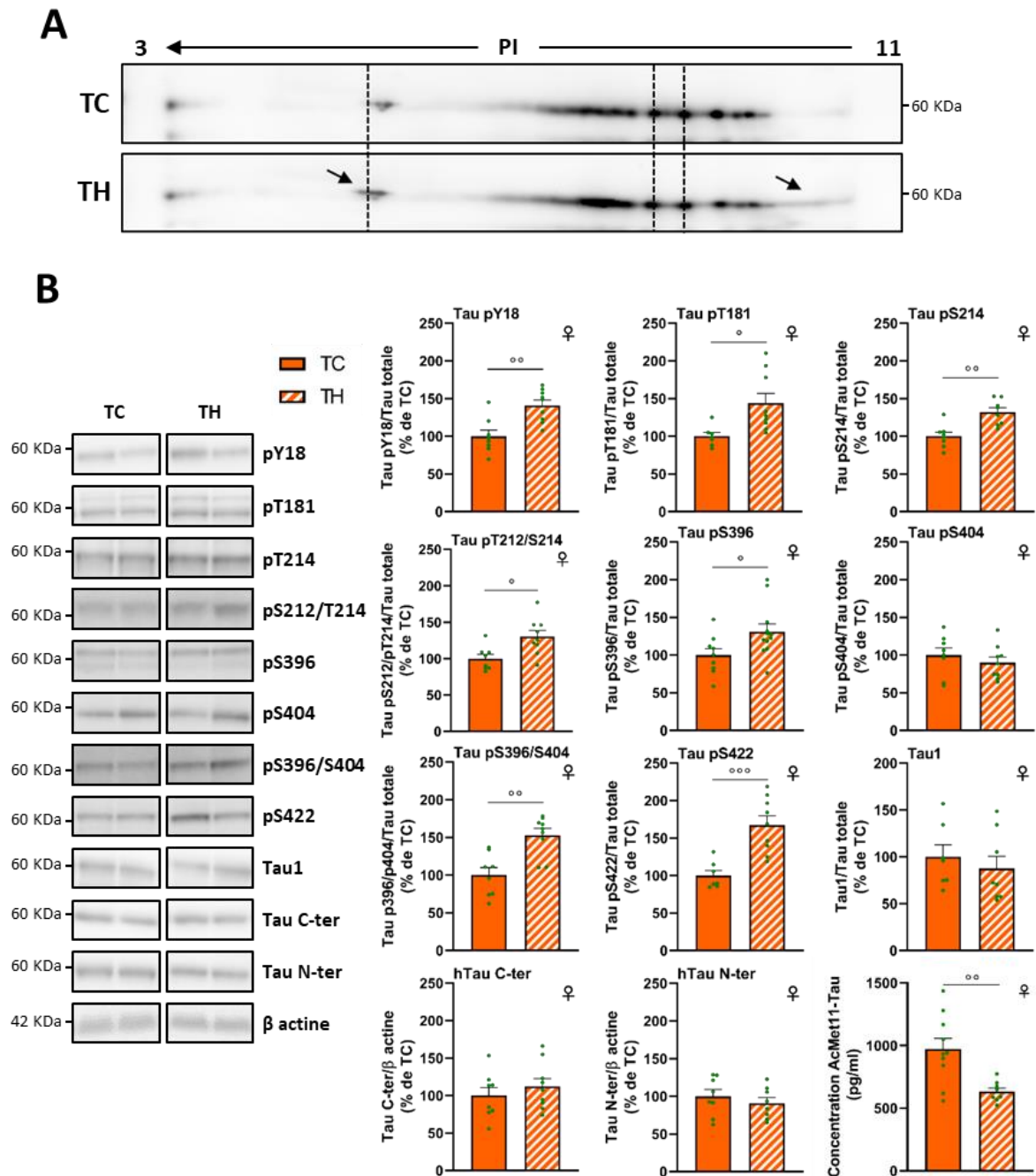


Figure 40 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur la phosphorylation de la protéine Tau hippocampique chez les descendants femelles THY-Tau22 âgés 7 mois. (A) Profil électrophorétique de la protéine Tau humaine (anticorps anti-Tau N-ter) obtenu après une électrophorèse bidimensionnelle. La flèche de gauche indique une augmentation des isovariants de la protéine Tau ayant un point isoélectrique acide chez les descendants TH par rapport aux TC, tandis que la flèche de droite montre une augmentation des isovariants ayant un point isoélectrique basique. **(B)** Quantification des immunoempreintes de différents phosphoépitoques de la protéine Tau ainsi que des épitoques déphosphorylés (Tau1, sites 195, 198, 199 et 202) et la forme totale (Tau C-ter et Tau N-ter). Le dernier graphique correspond à la quantification du dosage ELISA de la forme tronquée AcMet11-Tau. Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ souris TH vs souris TC en utilisant un test t de Student non apparié. En **A** : $n = 6$ par groupe. En **B** : $n = 8/9$ par groupe.

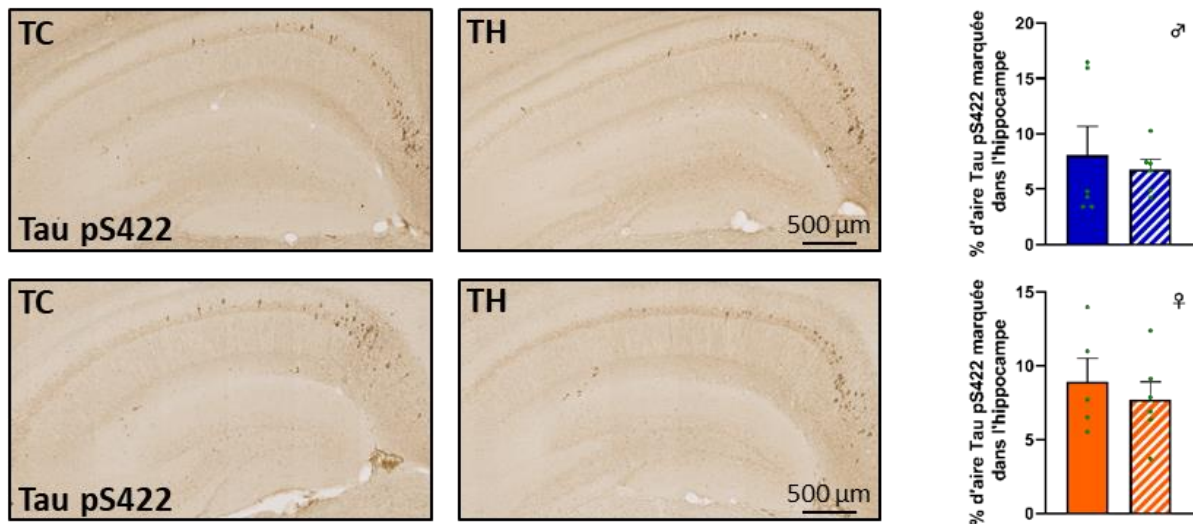


Figure 41 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur la phosphorylation pS422 de la protéine Tau hippocampique chez les descendants mâles et femelles THY-Tau22 âgés 7 mois. Images de l'immunomarquage de la protéine Tau phosphorylée sur la sérine 422 au niveau de l'hippocampe et quantification du pourcentage d'aire marquée. Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. n = 6 par groupe.

descendants THY-Tau22 âgés de 4 mois (**Figure 37 B** et **Figure 39 B**), il tend à l'augmenter chez les descendants mâles âgés de 7 mois ($p = 0,053$, test t non apparié, **Figure 38 B**) et la diminue significativement chez les descendants femelles âgés de 7 mois ($p = 0,004$, test t non apparié, **Figure 40 B**), mettant en évidence une différence liée au sexe.

Toutes ces données indiquent que le régime maternel HF augmente le niveau de phosphorylation de la protéine de façon précoce chez les descendants mâles (4 mois) et plus tardivement chez les descendants femelles (7 mois), mettant en évidence une différence liée au sexe.

5. Le régime maternel riche en graisse ne modifie pas l'expression des marqueurs neuroinflammatoires au niveau de l'hippocampe des descendants THY-Tau22

La progression de la pathologie Tau est généralement corrélée à une augmentation de l'état neuroinflammatoire chez les souris THY-Tau22 (Laurent et al., 2017). Ainsi, nous avons recherché si le régime maternel HF modifie le niveau de différents marqueurs neuroinflammatoires par qPCR dans l'hippocampe des descendants mâles et femelles âgés de 4 et 7 mois. L'analyse des données indique une augmentation précoce des marqueurs neuroinflammatoires chez les souris THY-Tau22 dès l'âge de 4 mois par rapport aux souris sauvages, notamment de *Gfap* ($p = 0,048$, 1W ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey), *Ccl3* ($p = 0,026$, 1W ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey), *Ccl4* ($p = 0,001$, 1W ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey), *Clec7a* ($p = 0,001$, 1W ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey) et *Itgax* ($p = 0,001$, 1W ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey) chez les descendants mâles (**Figure 42 A**), et de *Gfap* ($p = 0,004$, 1W ANOVA suivi d'un

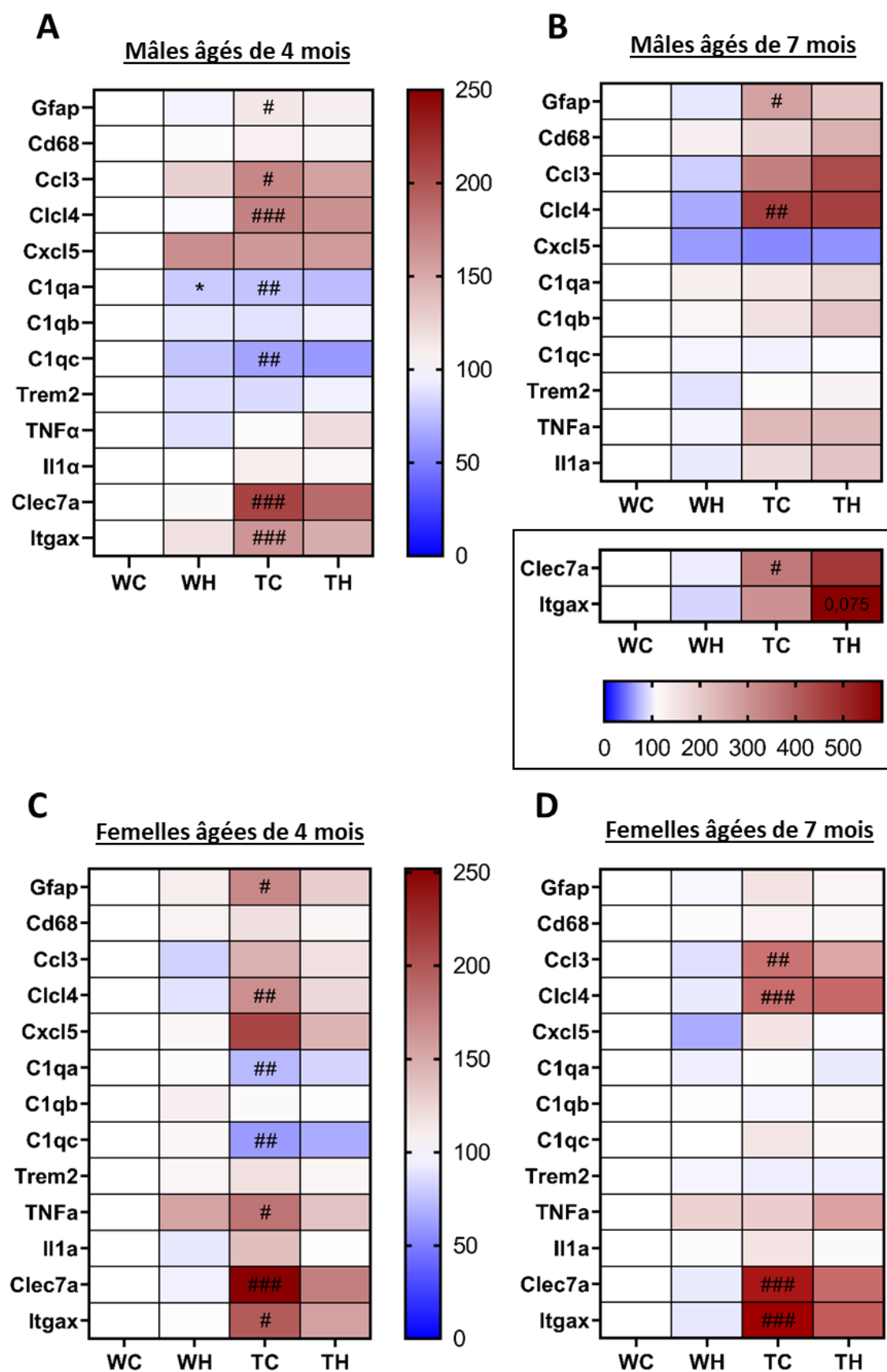


Figure 42 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur l'expression des marqueurs neuroinflammatoires hippocampiques des descendants mâles (A/B) et femelles (C/D) âgés de 4 et 7 mois. Heatmap représentant l'expression de gènes neuroinflammatoires mesurée par qPCR chez les descendants mâles âgés de 4 **(A)** et 7 mois **(B)** et femelles âgés de 4 **(C)** et 7 mois **(D)**. Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0,05$ souris WH vs souris WC, $p = 0,075$ souris TH vs souris TC, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ et ### $p < 0,001$ souris TC vs souris WC en utilisant test ANOVA à une voie suivi d'un test *post hoc* de Tukey ou un test t de Student non apparié. En **A** : $n = 6$ WC mâles, $n = 9$ WH mâles, $n = 13$ TC mâles, $n = 14$ TH mâles. En **B** : $n = 13$ WC mâles, $n = 9$ WH mâles, $n = 9$ TC mâles, $n = 12$ TH mâles. En **C** : $n = 7$ WC femelles, $n = 7$ WH femelles, $n = 10$ TC femelles, $n = 9$ TH femelles. En **D** : $n = 12$ WC femelles, $n = 12$ WH femelles, $n = 9$ TC femelles, $n = 13$ TH femelles.

test *post hoc* de Tukey), *Ccl4* ($p = 0,008$, 1W ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey), *TNF α* ($p = 0,042$, 1W ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey), *Clec7a* ($p = 0,001$, 1W ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey) et *Itgax* ($p = 0,014$, 1W ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey) chez les descendants femelles (**Figure 42 C**). A l'inverse, *C1qa* et *C1qc* sont diminués chez les souris THY-Tau22 mâles (*C1qa* : $p = 0,005$, *C1qb* : $p = 0,003$, 1W-ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey) et femelles (*C1qa* : $p = 0,005$, *C1qb* : $p = 0,003$, 1W-ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey). Cet effet est présent également chez les descendants âgés de 7 mois, notamment avec une augmentation de *Gfap* ($p = 0,011$, 1W ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey), *Ccl4* ($p = 0,002$, 1W ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey) et *Clec7a* ($p = 0,018$, 1W ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey) chez les souris mâles (**Figure 42 B**) et de *Ccl3* ($p = 0,005$, 1W ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey), *Ccl4* ($p = 0,001$, 1W ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey), *Clec7a* ($p = 0,001$, 1W ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey) et *Itgax* ($p = 0,001$, 1W ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey) chez les souris femelles (**Figure 42 D**). Outre cet effet du génotype, aucun effet significatif du régime maternel HF est présent chez les descendants THY-Tau22 mâles et femelles. Toutefois, il existe une légère tendance globale à l'augmentation de la plupart des marqueurs neuroinflammatoires chez les descendants mâles TH âgés de 7 mois (notamment de *Itgax*, $p = 0,075$, 1W-ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey, **Figure 42 B**), et une tendance globale à la diminution chez les descendants femelles TH âgées de 4 et 7 mois (**Figure 42 C/D**), suggérant une différence liée au sexe. Sur le plan cellulaire, les réactivités astrocytaire et microgliale ont été évaluées par immunofluorescence, respectivement, contre GFAP et IBA1. L'analyse de l'aire marquée n'indique pas de modification induite par le régime maternel HF chez les descendants mâles et femelles âgées de 7 mois (**Figure 43**).

6. Le régime maternel riche en graisse diminue le niveau de marqueurs synaptiques au niveau de l'hippocampe des descendants THY-Tau22 mâles

Afin d'identifier les causes pouvant être responsables des troubles cognitifs observés chez les descendants THY-Tau22 mâles et femelles par le régime maternel HF, nous avons analysé les synapses qui jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement des processus cognitifs (Kennedy, 2016). Pour cela, nous avons évalué le niveau protéique d'un marqueur présynaptique (SNAP25)

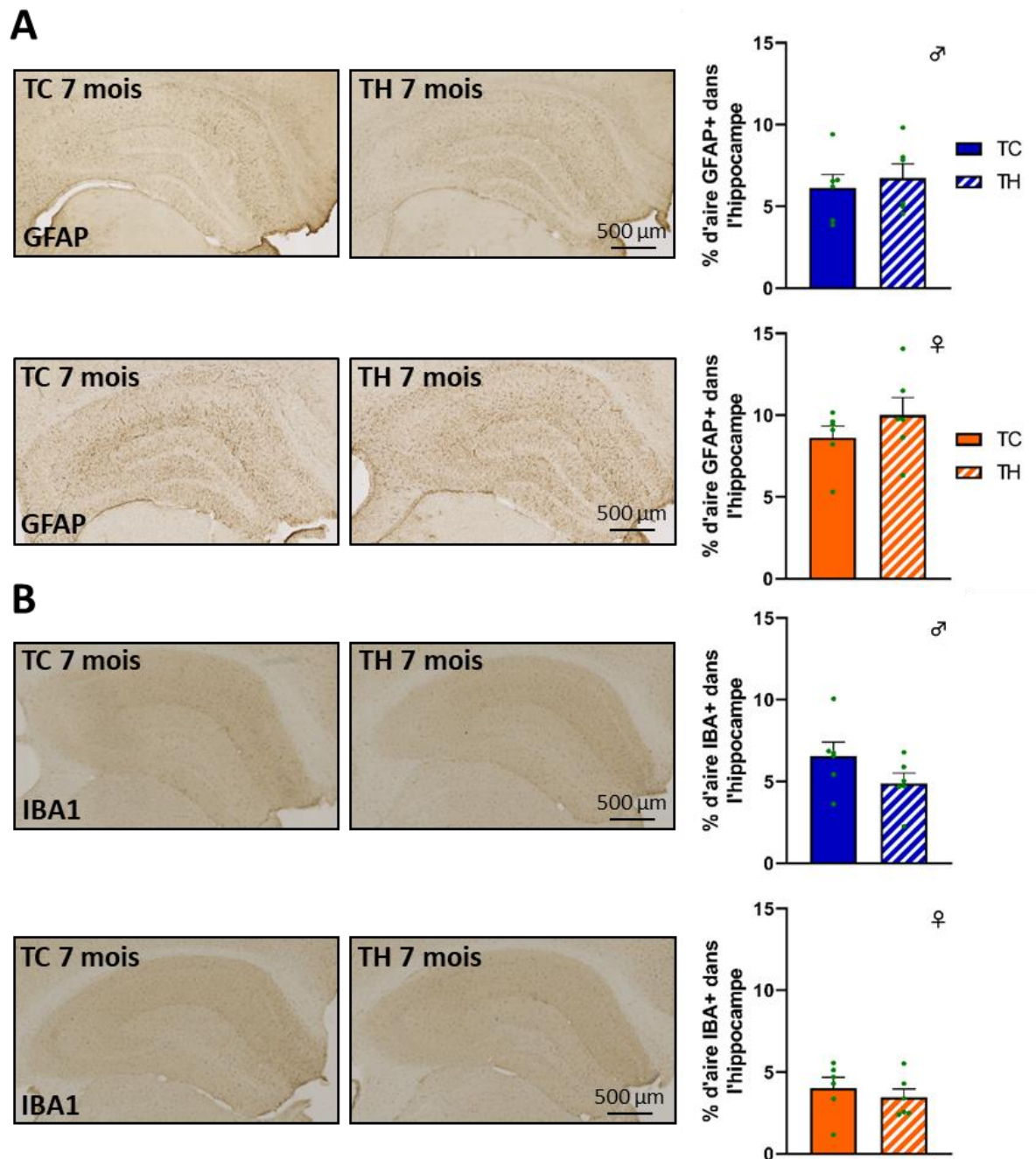


Figure 43 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur les astrocytes et la microglie au niveau de l'hippocampe des descendants mâles et femelles âgés de 7 mois. Images des immunohistochimies respectivement, anti-GFAP (**A**), un marqueur astrocytaire, et anti IBA1 (**B**), un marqueur microglial, au niveau de l'hippocampe chez les descendants TC et TH mâles et femelles âgés de 7 mois. Les histogrammes correspondent au pourcentage d'aire marquée par l'anticorps respectif dans l'hippocampe. Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. $n = 6$ par groupe.

et d'un marqueur post-synaptique (NR2B) à partir de fractions synaptosomales hippocampiques des descendants mâles et femelles THY-Tau22 âgés de 7 mois. Le synaptosome est constitué du compartiment présynaptique et de la densité post-synaptique (Jhou & Tai, 2017). L'analyse par immunoempreinte des deux marqueurs indique que le régime maternel HF diminue significativement le niveau protéique de NR2B ($p = 0,008$, test t non apparié) et tend à diminuer celui de SNAP25 ($p = 0,071$, test t non apparié) chez les descendants mâles THY-Tau22 au niveau

de l'hippocampe, mais n'a pas d'effet chez les descendants femelles, suggérant une différence liée au sexe (**Figure 44**). Ensuite, pour quantifier le nombre de compartiments post-synaptiques, une immunofluorescence contre PSD95 a été réalisée. La quantification ne révèle pas de modification du nombre de compartiments post-synaptiques induite par le régime chez les descendants mâles et femelles âgés de 7 mois, que ce soit au niveau du gyrus denté ou au niveau de la CA1 de l'hippocampe (**Figure 45**).

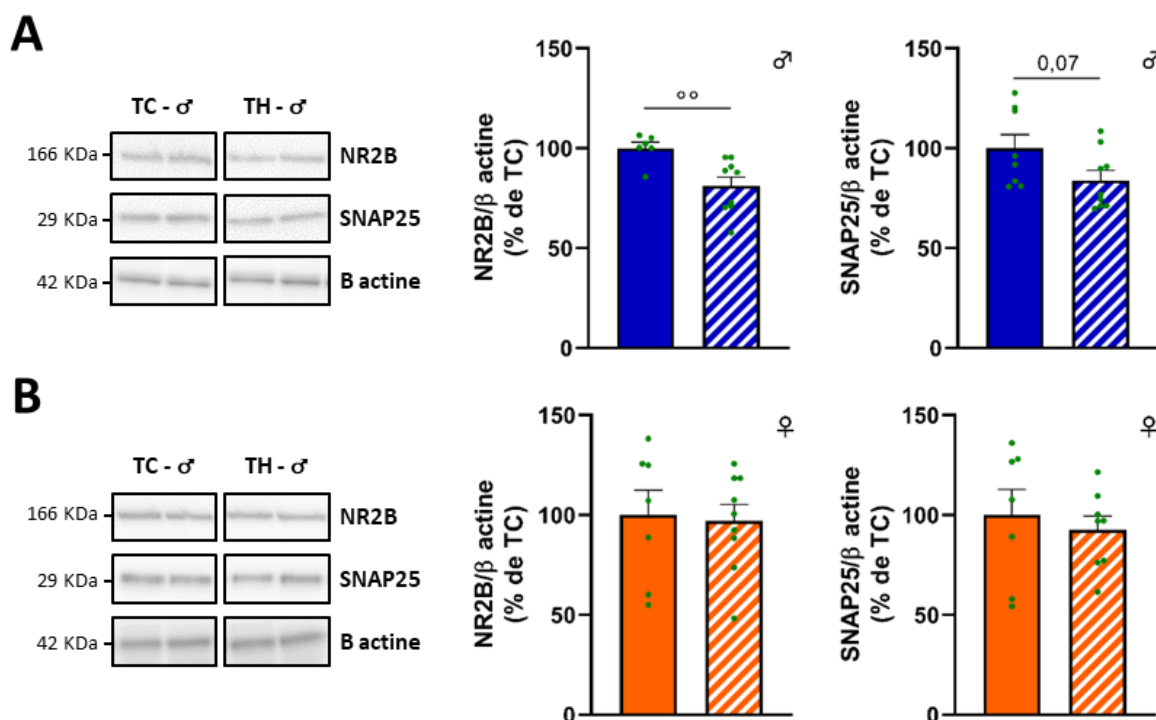


Figure 44 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur le niveau de protéines synaptiques à partir de synaptosomes hippocampiques de descendants mâles (A) et femelles (B) âgés de 7 mois. Les niveaux protéiques de NR2B (marqueur post-synaptique) et de SNAP25 (marqueur présynaptique) ont été déterminés par immuno-empreinte à partir de fractions synaptosomales hippocampiques. Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. $^{**}p < 0,01$, $p = 0,07$ souris TH vs souris TC en utilisant un test t de Student non apparié. N = 8/9 par groupe.

7. Le régime maternel riche en graisse augmente l'expression de gènes d'activation précoce au niveau de l'hippocampe des descendants THY-Tau22 mâles au cours du temps

L'activation d'un neurone, lors d'une tâche cognitive par exemple, déclenche l'activation de plusieurs cascades de signalisation entraînant l'expression de marqueurs d'activation précoces (en anglais « immediate early genes »). Une dérégulation de ces derniers peut être le reflet d'une hypo- ou hyper-activation neuronale, ce qui est délétère dans la plasticité synaptique et les processus de mémoire (Minatohara et al., 2016). Ainsi, nous avons quantifié l'expression de Zif268, cFos et JunB par qPCR dans l'hippocampe des descendants mâles et femelles âgés de 4 et 7 mois. Les résultats révèlent une tendance à l'augmentation de l'expression de Zif268 (TC 4M vs TH 7M : $p = 0,067$, 1W-ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey, **Figure 46 A**) et de JunB (TC 4M

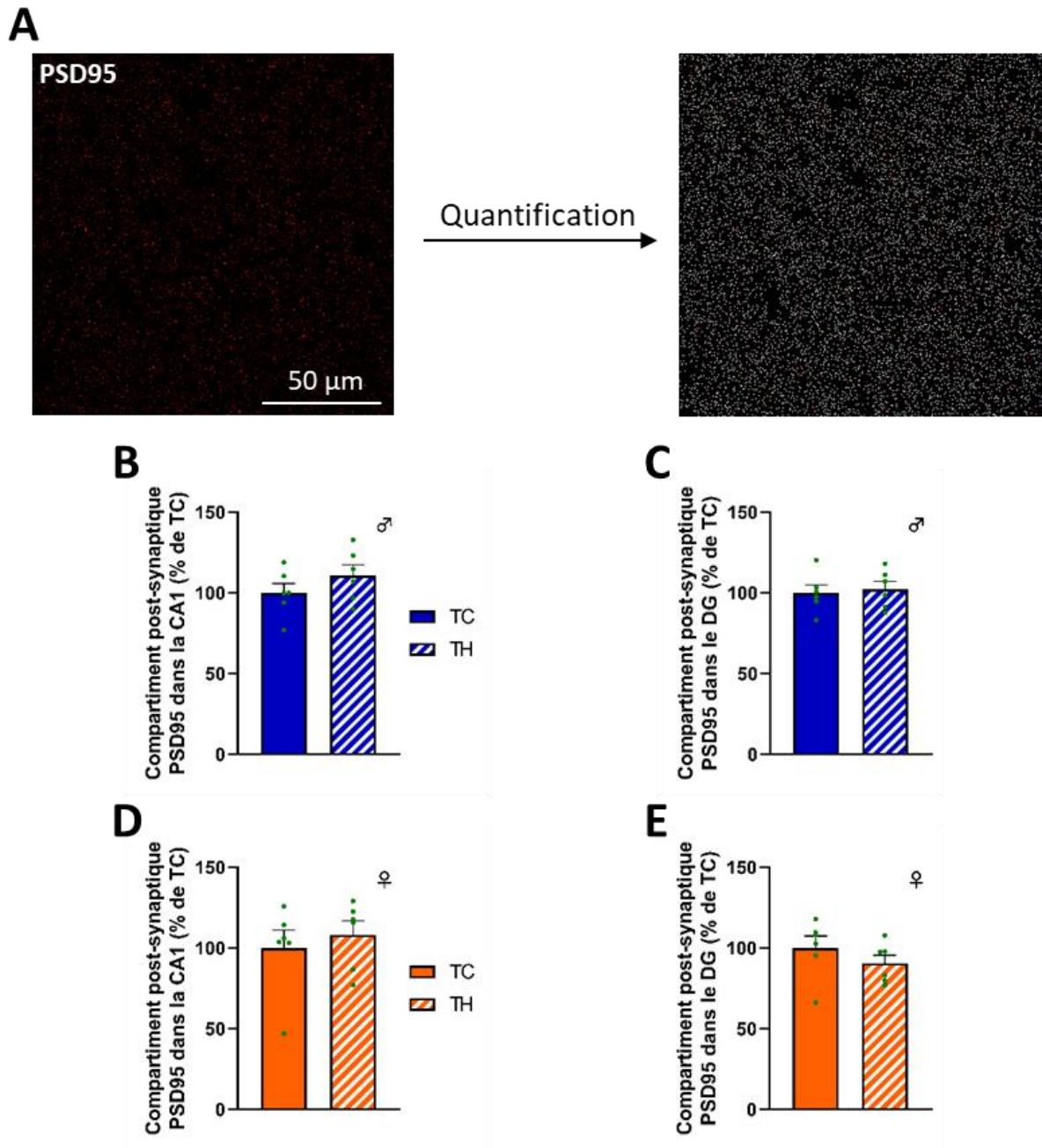


Figure 45 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur la densité de compartiments post-synaptiques dans l'hippocampe chez les descendants mâles et femelles THY-Tau22 âgés de 7 mois. (A) Image de l'immunofluorescence du marqueur post-synaptique PSD95 (à gauche) et image après quantification des « spots » PSD95+ à l'aide du logiciel Imaris (à droite). **(B-E)** Quantification du nombre de compartiments post-synaptiques PSD95 dans le *stratum radiatum* de la CA1 **(B/D)** et de la couche moléculaire du gyrus denté **(C/E)**. Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ vs souris WC en utilisant un test t de Student non apparié. $n = 6$ par groupe.

vs TH 7M : $p = 0,005$, 1W-ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey, **Figure 46 C**) chez les descendants mâles TH âgés de 4 et 7 mois avec un effet progressif avec l'âge. De plus, bien que l'expression de cFos ne soit pas modifiée par le régime à 4 mois, elle tend à augmenter à 7 mois (TH 4M vs TH 7M : $p = 0,053$, 1W-ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey, **Figure 46 B**). À l'inverse, chez les descendants femelles, l'expression de Zif268 (TC 4M vs TC 7M : $p = 0,003$, 1W-

ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey, **Figure 46 D**) et de *cFos* (TC 4M vs TC 7M : $p = 0,006$, 1W-ANOVA suivi d'un test *post hoc* de Tukey, **Figure 46 E**) diminue significativement avec l'âge, sans effet notable du régime maternel HF.

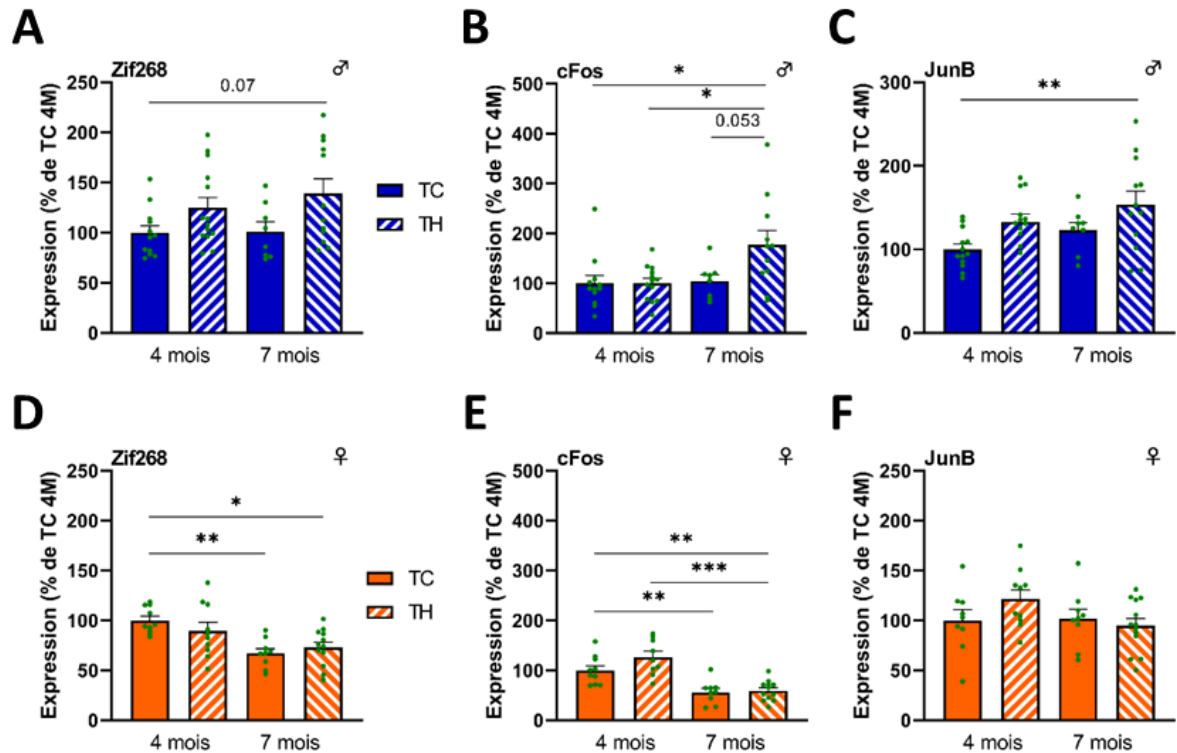
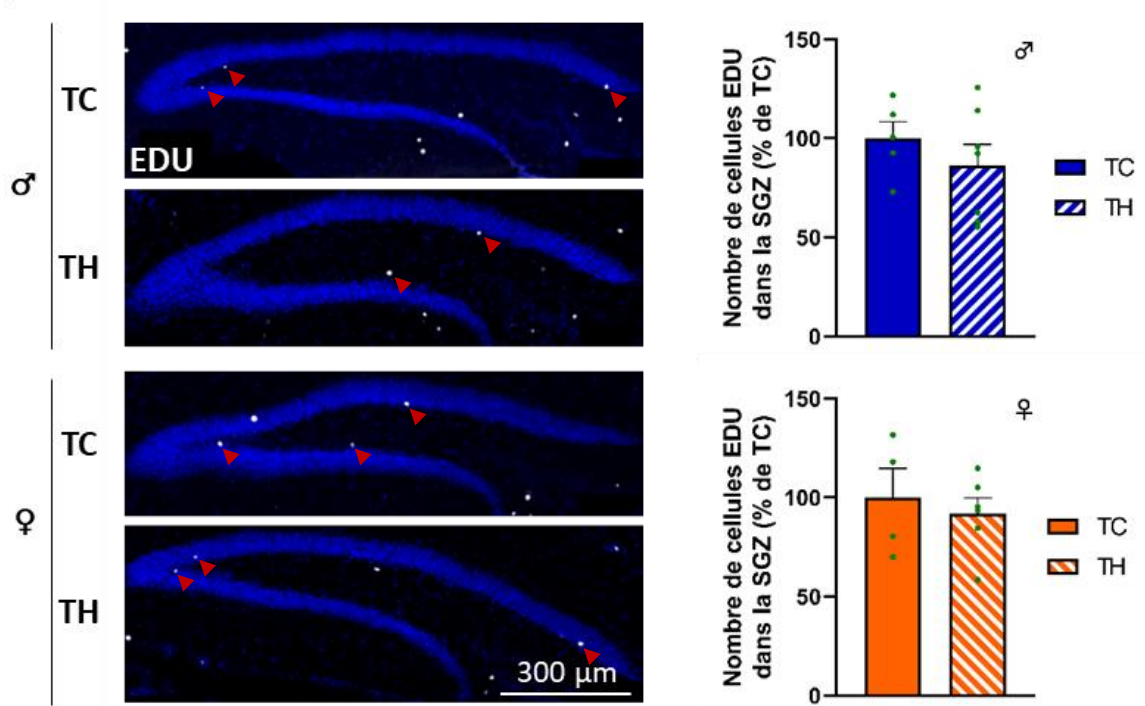


Figure 46 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur l'expression des gènes d'activation précoce au niveau de l'hippocampe des descendants mâles (A-C) et femelles (D-F) THY-Tau22 âgés de 4 et 7 mois. L'expression hippocampique des gènes d'activation précoce (*Zif268*, *cFos* et *JunB*) a été effectuée par qPCR. Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ en utilisant un test ANOVA à une voie. $n = 10$ TC 4M femelles, $n = 10$ TH 4M femelles, $n = 9$ TC 7M femelles, $n = 13$ TH 7M femelles ; $n = 13$ TC 4M mâles, $n = 14$ TH 4M mâles, $n = 8$ TC 7M mâles, $n = 12$ TH 7M mâles.

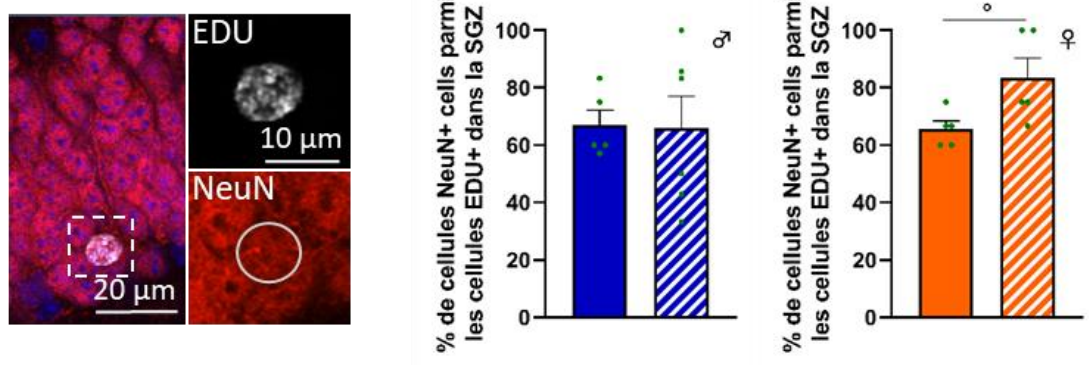
8. Le régime maternel riche en graisse augmente le nombre de neurones nouvellement formés au niveau de la zone sous-granulaire du gyrus denté des descendants THY-Tau22 femelles

De la même manière que les processus synaptiques, la NHA est un mécanisme essentiel à la cognition, une altération de celle-ci pouvant conduire à des troubles de la mémoire (Toda et al., 2019). Ainsi, nous avons étudié la NHA en injectant de l'EDU, un analogue modifié de la thymidine qui s'intègre au génome lors de la division cellulaire, 21 jours avant le sacrifice à l'âge de 7 mois des descendants mâles et femelles. Premièrement, la quantification du nombre de cellules ayant intégré l'EDU dans leur génome (cellules EDU+) au niveau de la SGZ du gyrus denté de l'hippocampe indique que le régime n'a pas d'impact sur la densité de cellules EDU+ dans ces régions chez les descendants mâles et femelles (**Figure 47 A**). Par ailleurs, le devenir des cellules nouvellement formées a été analysé par co-marquage avec un marqueur de neurones immatures

A



B



C

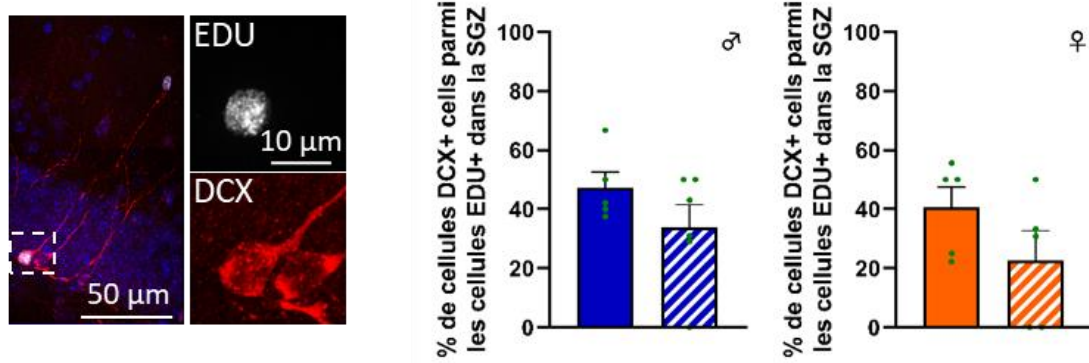


Figure 47 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur la neurogenèse hippocampique adulte (NHA) des descendants mâles et femelles THY-Tau22 âgés 7 mois. (A) Image du gyrus denté de l'hippocampe montrant les cellules ayant incorporé l'EDU. Les cellules EDU de la zone sous-granulaire (SGZ) du gyrus denté sont indiquées par une flèche rouge. L'EDU a été injecté 21 jours avant le sacrifice. Les histogrammes correspondent à la quantification du nombre total de cellules souches neurales ayant proliféré dans la SGZ. **(B)** Image illustrant une cellule EDU+/NeuN+ (marqueur de neurone mature) au niveau de la SGZ. Le cercle entoure la position de la cellule EDU+. Les histogrammes représentent la proportion de cellules NeuN+ parmi les cellules EDU+ dans la SGZ. **(C)** Image illustrant une cellule EDU+/DCX+ (marqueur de neurone immature) au niveau de la SGZ. Les histogrammes représentent la proportion de cellules NeuN+ parmi les cellules EDU+ dans la SGZ. Les valeurs sont exprimées comme la moyenne $\pm$ SEM. $^{\circ}p < 0,05$ souris TH vs souris TC en utilisant un test t de Student non apparié. n = 6 par groupe.

(DCX) ou matures (NeuN). La proportion de cellules NeuN+ parmi les cellules EDU+ est significativement augmentée chez les descendants femelles par le régime maternel HF ($p = 0,046$, test t non apparié), ce qui n'est pas observé chez les descendants mâles, mettant en évidence une différence liée au sexe (**Figure 47 B**). De plus, bien que le régime maternel HF tend à diminuer la proportion de cellules DCX+ parmi les cellules EDU+ chez les descendants mâles et femelles âgés de 7 mois, aucun effet significatif est observé (**Figure 47 C**).

9. Le régime maternel riche en graisse modifie le transcriptome hippocampique des descendants THY-Tau22 de façon sexe spécifique

Afin d'identifier les voies biologiques sensibles au régime maternel HF et sous-jacentes aux troubles cognitifs, nous avons effectué une analyse cinétique du transcriptome hippocampique par RNA-seq des descendants mâles et femelles THY-Tau22 âgés de 4 et 7 mois. Les résultats indiquent que le régime maternel HF augmente le nombre de gènes significativement dérégulés entre 4 et 7 mois chez les descendants mâles (1612 gènes dérégulés entre les souris TC 4M et TC 7M contre 3077 gènes dérégulés entre les souris TH 4M et TH 7M) et le diminue chez les descendants femelles (1767 gènes dérégulés entre les souris TC 4M et TC 7M contre 377 gènes dérégulés entre les souris TH 4M et TH 7M), suggérant un effet dépendant du sexe du régime sur le transcriptome hippocampique (**Figure 48 A**). Cela a été confirmé en comparant les gènes dérégulés entre 4 et 7 mois par le régime maternel HF chez les descendants mâles et femelles, puisque seulement 178 gènes sont retrouvés dérégulés dans les deux conditions (**Figure 48 B**). De plus, cet effet lié au sexe est également retrouvé en présence d'un régime standard avec seulement 159 gènes dérégulés entre les deux sexes (**Figure 48 B**). Ainsi, le régime modifie l'évolution du transcriptome hippocampique au cours de l'âge et la progression de la pathologie Tau, et ce différemment selon le sexe.

Nous avons ensuite effectué une analyse k-moyennes à partir des gènes significativement dérégulés dans au moins un des trois contrastes : TC 4M vs TC 7M, TC 4M vs TH 7M, TH 4M vs TH 7M. Cette analyse en groupes nous a permis d'identifier des groupes de gènes qui co-varient entre

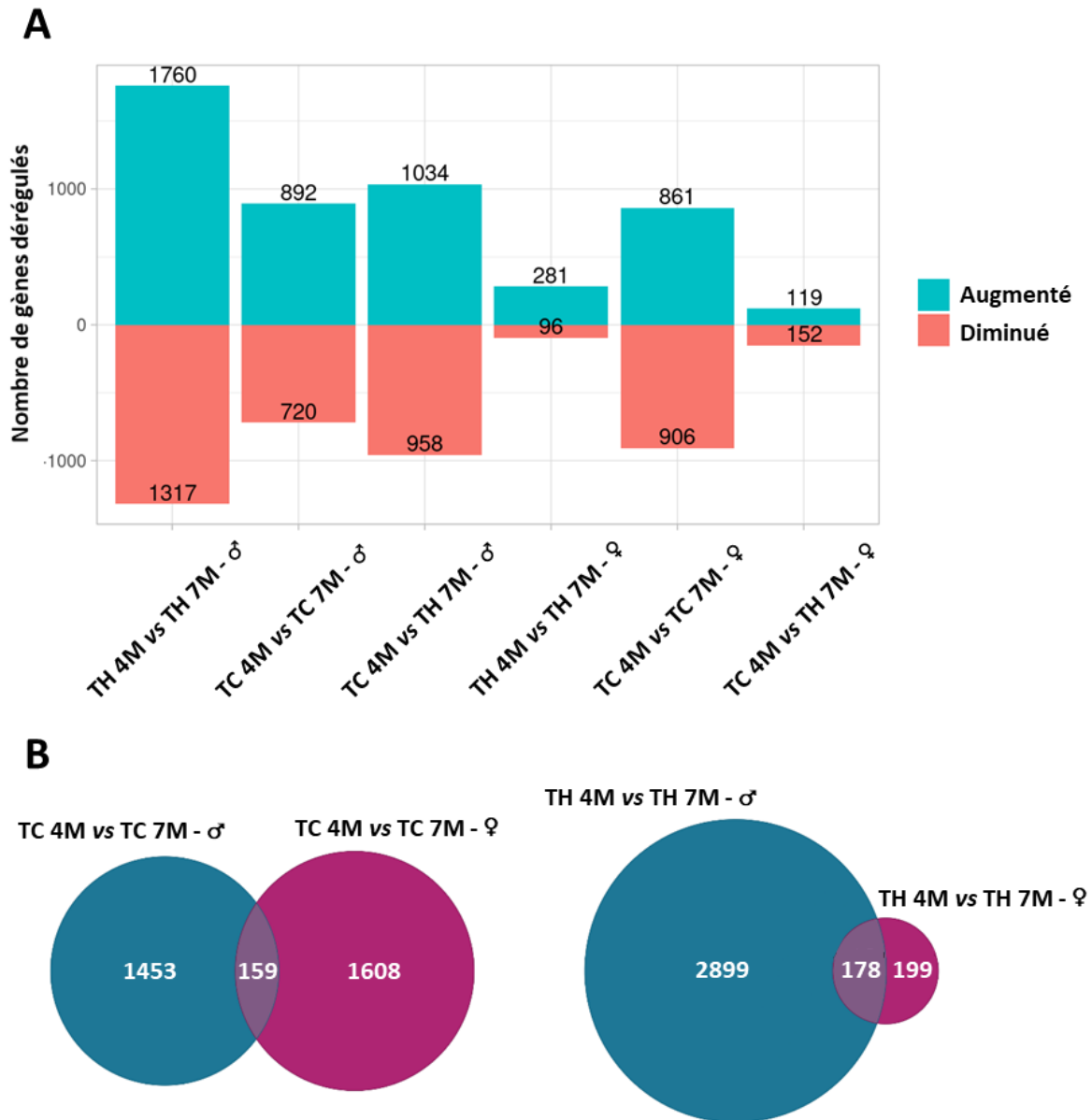


Figure 48 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur le transcriptome hippocampique des descendants mâles et femelles THY-Tau22 âgés de 4 et 7 mois. L'analyse du transcriptome hippocampique des descendants a été effectuée par séquençage des ARN. **(A)** Histogramme représentant le nombre de gènes significativement dérégulés [valeur p ajustée inférieure à 0,05 et valeur absolue du $\log_2(\text{facteur de variation})$ supérieure ou égale à 0,26] entre les souris TH âgés de 4 mois et celles âgées de 7 mois, entre les souris TC âgées de 4 mois et celles âgées de 7 mois et entre les souris TC âgées de 4 mois et les souris TH âgées de 7 mois (à gauche pour les mâles et à droite pour les femelles). Les gènes sont séparés selon que leur expression soit augmentée ou diminuée entre 4 et 7 mois. **(B)** Diagrammes d'Euler représentant les gènes significativement dérégulés entre les mâles et les femelles pour les contrastes TC 4M vs TC 7M (effet du vieillissement) et TH 4M vs TH 7M (effet du régime au cours du vieillissement). N = 4/5 par groupe.

les quatre conditions expérimentales (TC 4M, TH 4M, TC 7M et TH 7M) et dont l'évolution de l'expression entre 4 et 7 mois est différente en fonction du régime maternel standard ou HF (**Figure 49**). Ainsi, nous avons sélectionné 2 groupes de gènes dont l'expression est diminuée par le régime maternel HF chez les descendants mâles âgés de 4 mois et restaurée à 7 mois, contenant 302 gènes (cluster 1 mâles) et 841 gènes (cluster 2 mâles). Ces deux groupes de gènes sont

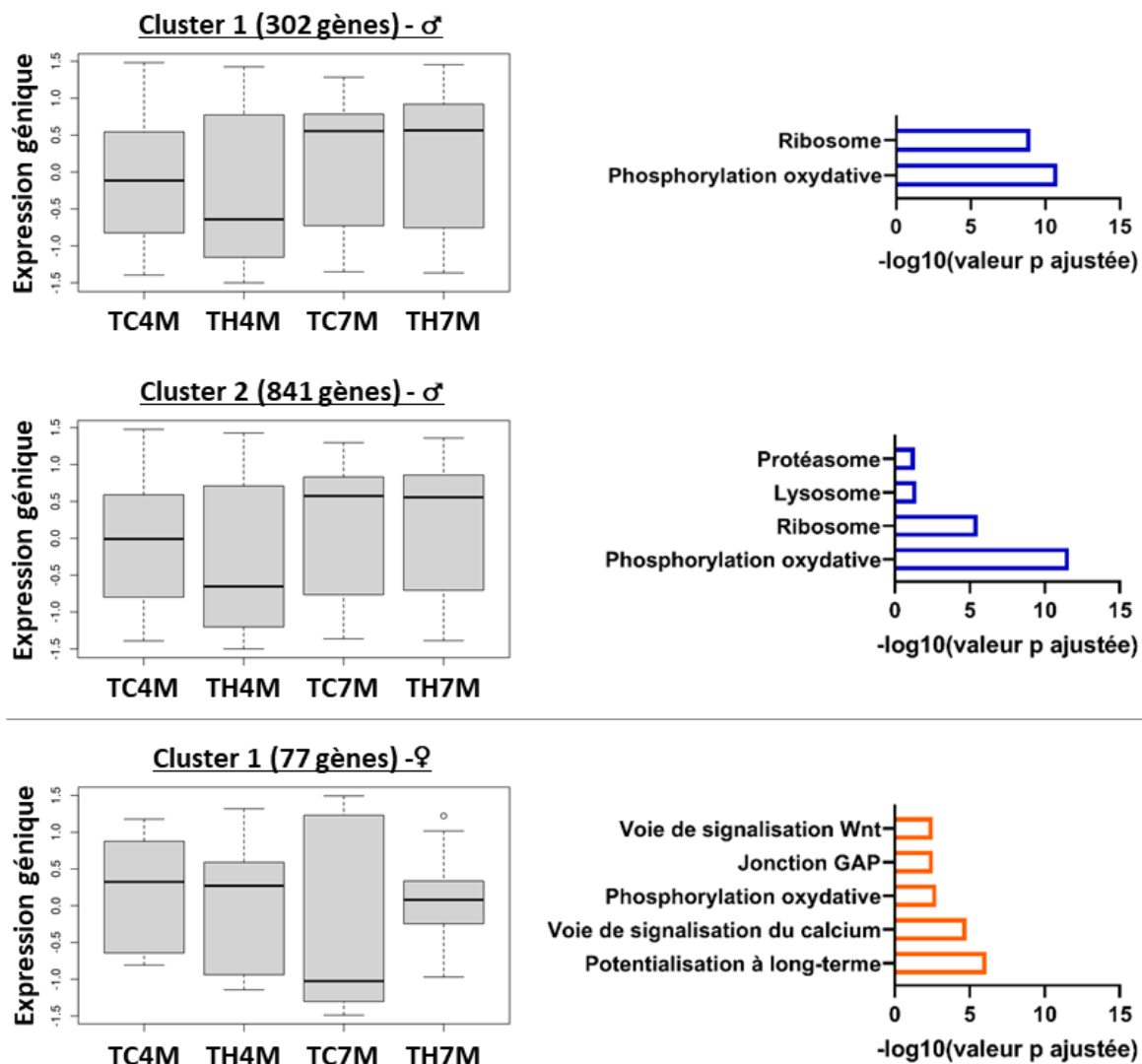


Figure 49 : Analyse en groupes des données de séquençage des ARN hippocampiques des descendants mâles (en haut) et femelles (en bas) THY-Tau22 âgés de 4 et 7 mois. Une analyse en groupes de type k-moyennes a été effectuée à partir des gènes significativement dérégulés dans au moins une des trois comparaisons suivantes : TC 4M vs TC 7M, TH 4M vs TH 7M et TC 4M vs TH 7M. Les groupes de gènes obtenus sont présentés sous-forme de boîtes à moustache. L'expression par groupe de chaque gène a été centrée et réduite. Les histogrammes représentent les résultats de l'analyse d'enrichissement par sur-représentation pour chaque groupe de gènes. L'analyse a été effectuée en utilisant la base de données des génomes et gènes de l'encyclopédie de Kyoto (KEGG). Les 5 voies de signalisation les plus significativement dérégulées (valeur p ajustée inférieure à 0,05) sont indiquées. N = 4/5 par groupe.

associés à la phosphorylation oxydative et aux ribosomes, ainsi qu'aux lysosomes et au protéasome dans le cluster 2 mâles. Pour les descendants femelles, un groupe de gènes dont l'expression est diminuée avec l'âge chez les souris TC âgées de 7 mois mais pas TH a été identifié, contenant 77 gènes (cluster 1 femelles). Ces gènes sont associés à la potentialisation à long terme, aux voies de signalisation du calcium et de Wnt, et à la jonction GAP. De plus, comme pour les descendants mâles, ces gènes sont associés à la phosphorylation oxydative.

Ainsi, l'analyse du transcriptome hippocampique révèle que le régime a un impact différent selon le sexe sur l'évolution du transcriptome hippocampique entre 4 et 7 mois chez les descendants. Cette différence est principalement causée par une dérégulation de nombreux gènes à l'âge de 4 mois chez les descendants mâles et de 7 mois chez les descendants femelles. Cela peut être mis en parallèle des défauts de phosphorylation de la protéine Tau précoce chez les descendants mâles (4 mois) et plus tardifs chez les descendants femelles (7 mois). Outre l'évolution dimorphique des gènes entre 4 et 7 mois, les voies biologiques impactées sont également différentes selon le sexe.

10. Le régime maternel riche en graisse modifie le protéome hippocampique des descendants THY-Tau22 de façon sexe spécifique

Plusieurs études rapportent que les modifications du transcriptome et du protéome, en réponse à un changement environnemental, ne sont pas toujours corrélées (Haider & Pal, 2013 ; Johnson et al., 2022). Ainsi, nous avons réitéré l'analyse effectuée sur le transcriptome hippocampique au protéome hippocampique des descendants mâles et femelles âgés de 4 et 7 mois. Le régime maternel HF, comme pour le transcriptome, augmente le nombre de protéines significativement dérégulées chez les descendants mâles entre 4 et 7 mois avec 212 et 421 protéines dérégulées, respectivement, entre les souris TC 4M et TC 7M, et TH 4M et TH 7M (**Figure 50 A**). En revanche et à la différence de l'étude du transcriptome, le régime augmente légèrement le nombre de protéines dérégulées chez les descendants femelles entre 4 et 7 mois (50 protéines entre les souris TC 4M et TC 7M, 70 protéines entre les souris TH 4M et TH 7M (**Figure 50 A**). De plus, l'évolution avec l'âge du protéome est plus impactée chez les descendants mâles, en particulier sous régime maternel HF. Par ailleurs, il est intéressant de constater que les protéines dérégulées avec l'âge chez les souris TC et TH sont très différentes chez les descendants mâles et femelles, avec seulement 4 protéines communes entre les souris TC 4M et TC 7M mâles et femelles, et 10 protéines communes entre les souris TH 4M et TH 7M (**Figure 50 B**).

L'analyse k-moyennes a permis d'identifier différents groupes de protéines avec des profils de variation entre les quatre conditions sensibles au régime maternel HF (**Figure 51**). En effet, trois groupes de protéines présentent une diminution de leur niveau avec l'âge, laquelle est exacerbée par le régime maternel riche en graisse chez les descendants mâles. Ces groupes de protéines contiennent, respectivement, 41 (cluster 1 mâles), 77 (cluster 2 mâles) et 352 (cluster 3 mâles) protéines. Ces protéines sont associées principalement à la phosphorylation oxydative, au métabolisme énergétique et à la traduction. Chez les descendants femelles, deux groupes de gènes présentent également ce profil de variation, contenant 26 (cluster 1 femelles) et 41 (cluster 2 femelles) protéines, associées également à la phosphorylation oxydative, au métabolisme et aux

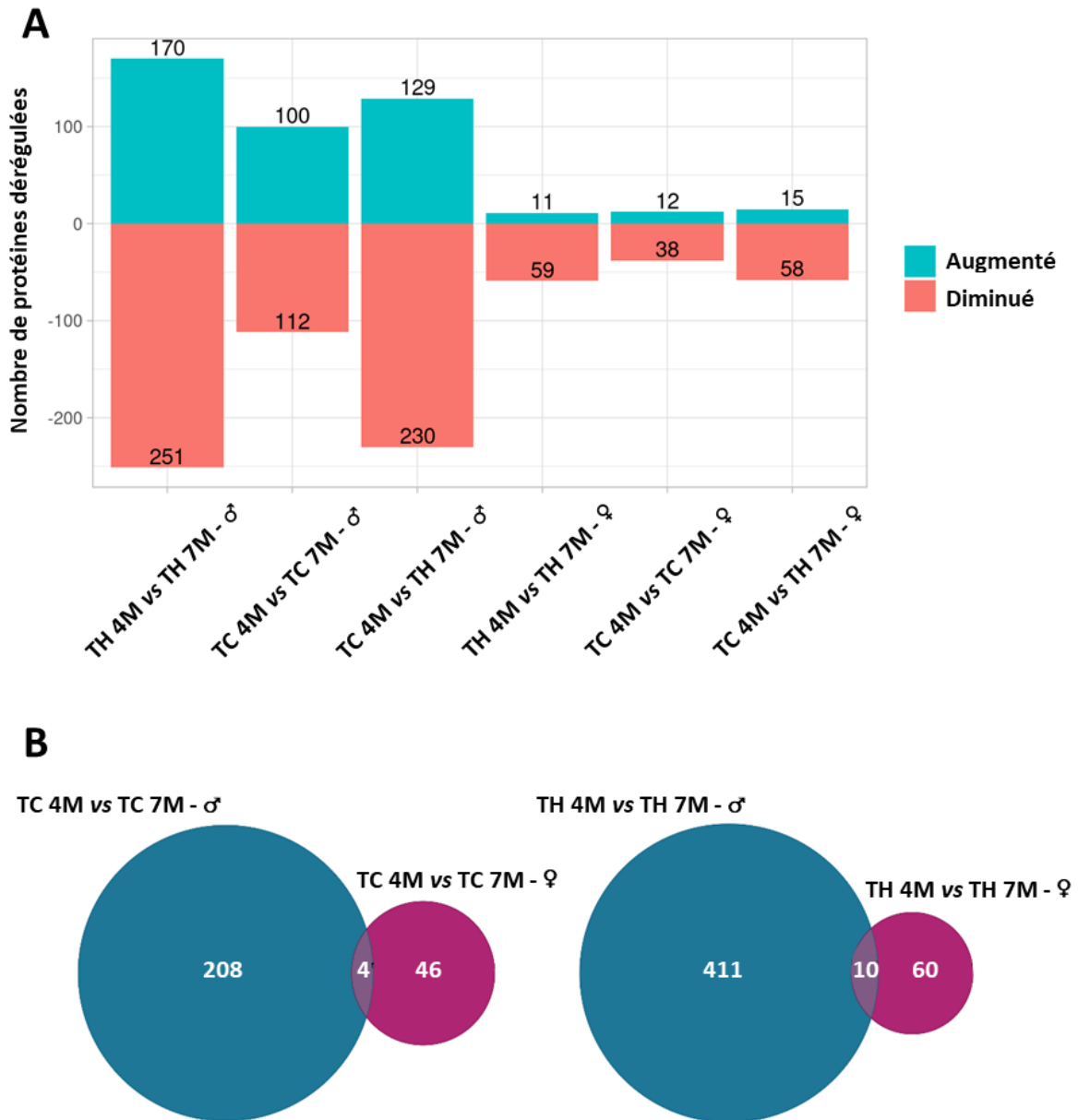


Figure 50 : Effet du régime maternel riche en graisse durant la lactation sur le protéome hippocampique des descendants mâles et femelles THY-Tau22 âgés de 4 et 7 mois. L'analyse du protéome hippocampique des descendants a été effectuée par spectrométrie de masse en tandem. **(A)** Histogramme représentant le nombre de protéines significativement dérégulées [valeur p ajustée inférieure à 0,05 et valeur absolue du log2(facteur de variation) supérieure ou égale à 0,26] entre les souris TH âgés de 4 mois et celles âgées de 7 mois, entre les souris TC âgées de 4 mois et celles âgées de 7 mois et entre les souris TC âgées de 4 mois et les souris TH âgées de 7 mois (à gauche pour les mâles et à droite pour les femelles). Les protéines sont séparées selon qu'elles soient augmentées ou diminuées entre 4 et 7 mois. **(B)** Diagrammes d'Euler représentant les protéines significativement dérégulées entre les mâles et les femelles pour les contrastes TC 4M vs TC 7M (effet du vieillissement) et TH 4M vs TH 7M (effet du régime au cours du vieillissement). N = 4/5 par groupe.

jonctions GAP. Ainsi, bien que les effets du régime impliquent des protéines différentes entre les descendants mâles et femelles et que l'effet est moindre chez les femelles, les conséquences sur les voies biologiques sont similaires. Par ailleurs, il est important de constater que les profils des groupes de gènes et protéines sont très différents entre l'étude du transcriptome et du protéome, ce qui confirme l'intérêt d'effectuer les deux analyses (**Figure 49** et **Figure 51**). Toutefois, les deux

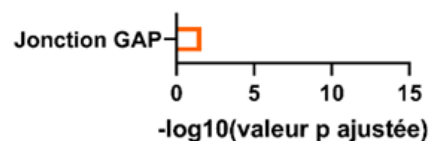
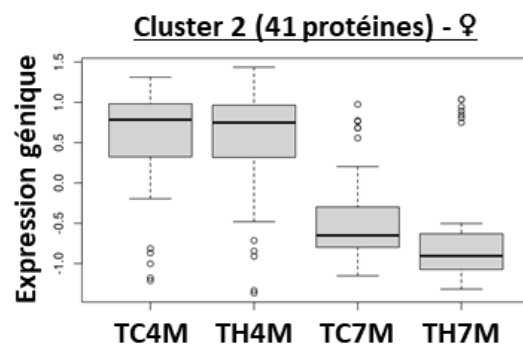
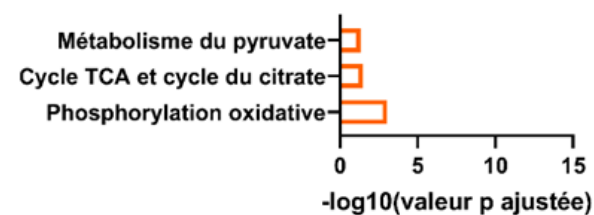
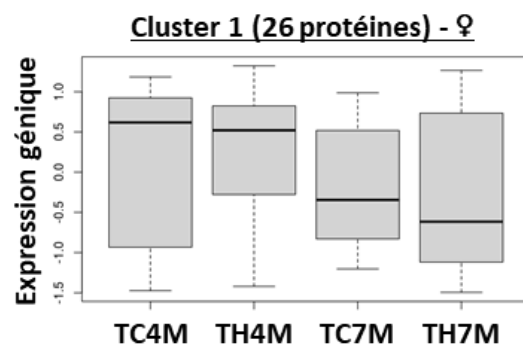
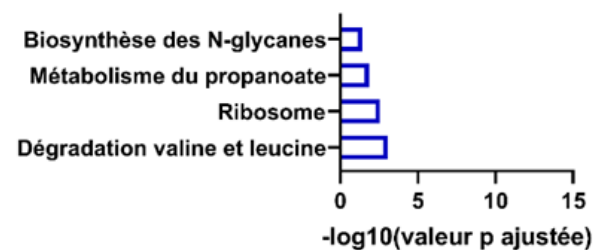
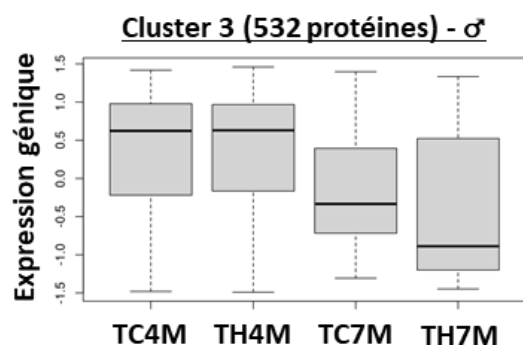
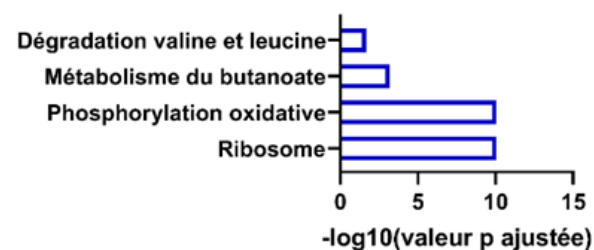
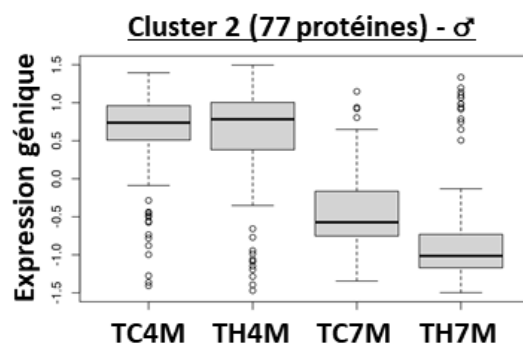
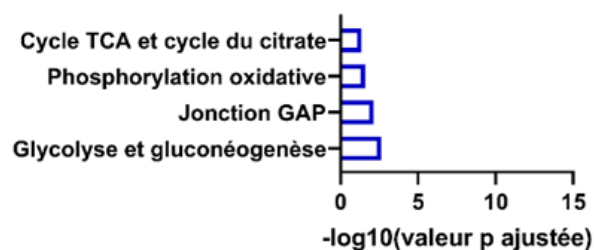
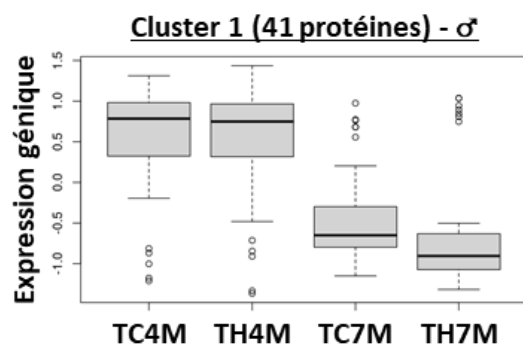


Figure 51 : Analyse en groupes des données de spectrométrie de masse au niveau de l'hippocampe des descendants mâles (en haut) et femelles (en bas) THY-Tau22 âgés de 4 et 7 mois. Une analyse en groupes de type k-moyennes a été effectuée à partir des protéines significativement dérégulées dans au moins une des trois comparaisons suivantes : TC 4M vs TC 7M, TH 4M vs TH7 et TC 4M vs TH 7M. Les groupes de protéines obtenus sont présentés sous-forme de boîtes à moustache. Le niveau par groupe de chaque protéine a été centré et réduit. Les histogrammes représentent les résultats de l'analyse d'enrichissement par sur-représentation pour chaque groupe de protéines. L'analyse a été effectuée en utilisant la base de données des génomes et gènes de l'encyclopédie de Kyoto (KEGG). Les 5 voies de signalisation les plus significativement dérégulées (valeur p ajustée inférieure à 0,05) sont indiquées. N = 4/5 par groupe.

analyses convergent vers des dysfonctions de la phosphorylation oxydative induite par le régime HF chez les descendants mâles et femelles.

Conclusion

Pour résumer, nos données indiquent que l'application d'un régime maternel HF durant la lactation induit une altération de la mémoire spatiale chez les descendants mâles et femelles adultes, sans altération métabolique majeure hormis une légère intolérance au glucose chez les souris mâles. Ces troubles cognitifs sont associés à une augmentation précoce de la pathologie Tau hippocampique chez les descendants mâles et plus tardive chez les descendants femelles, mettant en évidence une différence liée au sexe. Cette augmentation n'est pas corrélée à une modification de la neuroinflammation hippocampique. En revanche, elle est associée à une altération de la phase de différenciation lors de la NHA chez les descendants femelles et à une diminution des marqueurs synaptiques SNAP25 et NR2B chez les descendants mâles, mettant en évidence une différence liée au sexe. Par ailleurs, l'approche multi-omiques (transcriptomique et protéomique) nous a permis de mettre en évidence que le régime maternel HF induit une altération du transcriptome précocement chez les descendants mâles et plus tardivement chez les descendants femelles, ce qui peut être mis en parallèle de la progression de la pathologie Tau. De plus, les gènes dérégulés sont associés à des voies biologiques différentes en fonction du sexe, avec des gènes associés à la synapse chez les descendants femelles et à la mitochondrie et aux ribosomes chez les descendants mâles. Au niveau protéique, bien que les protéines dérégulées par le régime au cours de la progression de la pathologie Tau soient différentes selon le sexe, les voies biologiques modifiées sont similaires : la mitochondrie, le métabolisme énergétique et les jonctions GAP. Ainsi, l'ensemble de ces résultats confirme l'hypothèse selon laquelle la malnutrition maternelle exacerbe la progression du versant Tau de la MA en agissant sur les différentes composantes biologiques de la maladie, et ce différemment selon le sexe.

DISCUSSION

De nombreuses études épidémiologiques chez l'Homme et expérimentales chez l'animal rapportent qu'une perturbation de l'environnement périnatal peut participer au développement et à la progression de maladies chez les descendants adultes (Barker, 2007 ; Gauvrit et al., 2022 ; Tamashiro & Moran, 2010). Parmi les altérations environnementales, la plus étudiée est la malnutrition maternelle qui touche plus de 2 milliards d'individus dans le monde, dont une majorité sont en surpoids ou obèses (World Health Organization, 2020, 2021 ; World Obesity Federation, 2020). Des travaux ont associé une malnutrition maternelle avec des altérations à court et long terme, notamment avec un risque accru de développer des troubles métaboliques (Parlee & MacDougald, 2014 ; Vogt et al., 2014) et cognitifs (Contu & Hawkes, 2017 ; Sanchez et al., 2018). Bien que la plupart des études essayant d'identifier les mécanismes sous-jacents se soient focalisées sur les conséquences au niveau périphérique, quelques travaux ont montré des effets sur le SNC, lequel se développe principalement durant la fin de grossesse chez l'Homme et durant la lactation chez la souris et le rat (Rodríguez-González et al., 2020). En effet, l'application d'un régime maternel HF durant la période périnatale induit des altérations de l'hypothalamus (centre de contrôle du métabolisme énergétique) (da Silva et al., 2022 ; Vogt et al., 2014 ; Xu et al., 2023 ; Zheng & Xiao, 2019), mais aussi de l'hippocampe (structure essentielle dans les processus cognitifs) (Janthakhin et al., 2017 ; Lin et al., 2021 ; Page & Anday, 2020 ; Tozuka et al., 2010), suggérant que ces structures seraient sensibles aux perturbations périnatales. Par ailleurs, étant donné que les troubles métaboliques constituent un facteur de risque de nombreuses maladies neurodégénératives comme la MA (Armstrong, 2019 ; Reitz et al., 2011 ; Tini et al., 2020) et que les troubles cognitifs sont une caractéristique clé de la MA, il semble possible que la malnutrition maternelle puisse participer au développement et à la progression de la MA. Toutefois, à l'heure actuelle, peu d'études s'y sont intéressées et une seule a appliqué le régime uniquement durant la période de lactation (Di Meco et al., 2021 ; Martin et al., 2014 ; Natale et al., 2022 ; Sierksma et al., 2013), alors même qu'elle correspond au pic du développement cérébral chez la souris (Rodríguez-González et al., 2020). De plus, ces études, comme la plupart des travaux sur la DOHaD, ont étudié les effets uniquement chez les descendants mâles alors qu'il est admis que les perturbations environnementales ont des effets différents selon le sexe (Aiken & Ozanne, 2013 ; Bordeleau et al., 2020 ; Fernandes et al., 2021 ; Glendining et al., 2020), de même que la MA qui touche davantage les femmes (S. D. Gale et al., 2016 ; Hou et al., 2019 ; K. A. Lin et al., 2015). Ainsi, l'objectif de cette thèse a été d'identifier les conséquences d'un régime maternel HF durant la lactation chez les descendants mâles et femelles adultes dans un modèle murin mimant le versant Tau de la MA (souris THY-Tau22) ainsi que chez leurs contrôles de portée, ce qui n'a encore jamais été rapporté.

1. Effet du régime maternel HF sur les paramètres physiologiques et métaboliques

Au niveau métabolique, nous avons montré que le régime maternel HF diminue la masse pondérale des mères durant la lactation et augmente celle des descendants au sevrage, suggérant un transfert d'énergie de la mère vers le nouveau-né. Cet effet est présent à la fois chez les descendants THY-Tau22 et leurs contrôles de portée, et ce dans les deux sexes. Ces données sont en accord avec une récente méta-analyse qui indique que le régime maternel HF augmente la masse pondérale des descendants mâles et femelles au sevrage, en particulier lorsque celui-ci est appliqué durant la période de lactation (Ribaroff et al., 2017). Cet effet a également été observé dans des modèles murin de la MA (Martin et al., 2014). Plusieurs études suggèrent que cette augmentation pourrait avoir deux origines non mutuellement exclusives : une modification du comportement maternel et/ou de la composition du lait. En effet, il a été rapporté qu'une restriction de la taille de portée conduit à une augmentation des soins maternels et de la quantité de lait ingérée par les nouveau-nés (Enes-Marques & Giusti-Paiva, 2018 ; Grota & Ader, 1969 ; Priestnall, 1972). Selon le même paradigme, il a également été montré une augmentation de l'efficacité de lactation et une modification de la composition du lait, ce qui a aussi été identifié lors d'un régime maternel HF ou en cas de dénutrition maternelle périnatale (Butruille et al., 2019 ; Cunha et al., 2009 ; Rodríguez-González et al., 2020 ; Ward et al., 2021 ; Wattez et al., 2015). Bien que l'ensemble de ces études indique un impact du régime sur les différents constituants du lait, les données restent variables selon le régime, l'espèce, ou encore la période durant laquelle est exercée la malnutrition. Une de ces études indique qu'un régime maternel HF induit une augmentation de la masse pondérale des nouveau-nés en lien avec des modifications épigénétiques dans le tissu adipeux, dont la masse est augmentée (Butruille et al., 2019). De plus, cette étude rapportant un changement de la composition du lait en acides gras avec une augmentation du ratio entre les oméga 6 et oméga 3, il est possible que ces altérations conduisent à des modifications épigénétiques et aux problèmes métaboliques (Burdge & Lillycrop, 2014). Outre les effets sur la composition en lipides du lait maternel, il est important de considérer que la diminution de la proportion en protéines et glucides dans le régime HF utilisé peut également modifier la composition du lait et induire une modification de la masse pondérale au sevrage et des troubles métaboliques chez l'adulte (Lakshmy, 2013 ; Renault et al., 2015 ; Vipin et al., 2022).

Par ailleurs, à l'inverse de la plupart des travaux, nos résultats indiquent que l'effet sur la masse pondérale du régime maternel HF est transitoire puisqu'il n'y a pas de différence significative chez les descendants adultes. En effet, il est généralement observé que le régime maternel HF a des conséquences à long terme en augmentant le risque de développer une obésité. Toutefois, la méta-analyse précédemment citée appuie sur le fait qu'il existe une grande hétérogénéité entre les études en raison des régimes, des périodes de traitement, des sexes, des

espèces et des souches utilisés (Ribaroff et al., 2017). En accord avec l'absence d'effet sur la masse pondérale à long terme, mais au contraire de la majorité des études, le régime maternel HF n'a pas d'impact majeur sur les paramètres métaboliques plasmatiques. Cependant, les descendants mâles adultes provenant de mères ayant reçu un régime maternel HF n'ont pas été capables de répondre efficacement à une surcharge en glucose, suggérant une intolérance au glucose. Cet effet est en lien avec une diminution de l'insulinémie chez les descendants sauvages, mettant en évidence une potentielle altération de la sécrétion d'insuline. Ainsi, nous mettons en évidence une différence liée au sexe avec les descendants mâles plus vulnérables, ce qui est en accord avec d'autres études (Chang et al., 2019). A l'inverse, d'autres travaux indiquent qu'un régime maternel HF induit une intolérance uniquement chez les descendants femelles (Akhaphong et al., 2022 ; Cunha et al., 2009 ; Melo et al., 2023). Toutefois, ces études utilisent des souches murines différentes et appliquent le régime durant une période plus longue. Bien que l'existence de cette différence sexuelle au niveau métabolique reste mal comprise, il semblerait que les hormones sexuelles femelles, l'inactivation du chromosome X et les modifications épigénétiques constituent des pistes pour expliquer ces différences (Aiken & Ozanne, 2013).

Enfin, nous ne montrons pas de différences majeures entre les génotypes, suggérant que les perturbations métaboliques sont principalement liées au régime maternel HF et donc que la tauopathie n'induit pas d'effet supplémentaire. Pourtant, étant donné que la protéine Tau joue un rôle important dans la régulation du métabolisme énergétique (Marciniak et al., 2017 ; Soto et al., 2019), l'augmentation de son niveau de phosphorylation et d'agrégation par le régime maternel HF aurait pu conduire à un effet accru chez les souris THY-Tau22. En effet, il a déjà été montré des dysfonctions métaboliques chez les souris THY-Tau22 soumises à un régime HF à l'âge adulte par rapport à leurs contrôles de portée (Kacířová et al., 2021 ; Leboucher et al., 2019). En revanche, en l'absence de régime HF, il a été observé que les souris THY-Tau22 sont plus sensibles à l'action de l'insuline que leurs contrôles de portée. Cet effet pourrait s'expliquer par la surexpression du transgène et donc par la présence d'un niveau plus élevé de protéines Tau pathologiques mais aussi physiologiques chez les souris THY-Tau22 (Leboucher et al., 2019). De plus, il est possible que l'augmentation de la pathologie Tau par le régime maternel HF ne soit pas suffisante pour altérer davantage le métabolisme énergétique. En ce sens, il a été montré qu'un régime maternel HF induit une intolérance au glucose en lien avec une diminution de la pathologie Tau chez les descendants 3xTgAD, suggérant qu'il n'y a pas nécessairement de lien entre les deux composantes (Di Meco et al., 2021).

2. Effet du régime maternel HF sur les paramètres cognitifs

Chez l'Homme, des études suggèrent que l'obésité maternelle induit des troubles neurodéveloppementaux conduisant à des altérations cognitives (troubles de l'attention avec hyperactivité, troubles du spectre autistique, troubles comportementaux et émotionnels) chez la descendance (Contu & Hawkes, 2017 ; Sanchez et al., 2018). En ce sens, une récente étude portant sur une cohorte de 11276 enfants a associé une augmentation de l'IMC chez la femme enceinte avec une diminution de plusieurs scores cognitifs chez les adolescents (Oken et al., 2021). En accord avec ces observations chez l'Homme, nous montrons qu'un régime maternel HF durant la lactation augmente et précipite les troubles de la mémoire spatiale chez les descendants mâles et femelles adultes, que ce soit dans un contexte physiologique ou de tauopathie. De plus, le régime HF cible la phase de rétention, ne modifiant pas la phase d'apprentissage. Ces résultats sont en accord avec une méta-analyse montrant qu'un régime maternel HF durant la période périnatale conduit à des troubles de la mémoire, indépendamment du sexe et de l'espèce (Contu & Hawkes, 2017 ; Hasebe et al., 2021 ; Lin et al., 2021 ; Menting et al., 2019 ; Mizera et al., 2022 ; Tozuka et al., 2010), y compris lorsque le régime HF est appliqué uniquement durant la lactation (Moreton et al., 2019). De plus, cet effet à long terme est particulièrement important puisqu'il peut se transmettre sur trois générations, via la mise en jeu de mécanismes épigénétiques (Lin et al., 2021). Par ailleurs, trois études effectuées chez les souris 3xTgAD rapportent qu'un régime maternel HF durant la période périnatale peut moduler les paramètres cognitifs dans un contexte de MA. Tandis que deux études indiquent une diminution de la mémoire spatiale à long terme (Martin et al., 2014 ; Natale et al., 2022), une troisième révèle un effet bénéfique du régime maternel HF (Di Meco et al., 2021). Ces effets inverses peuvent s'expliquer par des différences de composition du régime, de sa période d'application, de la souche utilisée ou encore de l'âge auquel sont effectuées les analyses.

Outre les troubles globaux de la mémoire spatiale, nous avons pu montrer que le régime maternel HF n'induit pas d'altérations de la mémoire spatiale à court terme chez les souris sauvages, mais en engendre chez les souris THY-Tau22, suggérant que la présence de la tauopathie est responsable de l'exacerbation de ces troubles. Ces données obtenues dans un modèle de tauopathie ont également été retrouvées chez des souris 3xTgAD âgées de 12 mois provenant de mère ayant reçu un régime maternel HF durant la gestation et la lactation. En revanche, ces altérations ne sont pas retrouvées chez ces mêmes souris âgées de 6 mois (Martin et al., 2014). Ainsi, les souris 3xTgAD développant une pathologie amyloïde autour de l'âge de 5/6 mois et une pathologie Tau plus tardive à partir de 12 mois, il semblerait que la présence de la pathologie Tau soit importante pour dévoiler l'effet du régime HF sur les troubles de la mémoire à court terme (Billings et al., 2005 ; Oddo et al., 2003). Hormis ces deux études, aucun travail a

étudié les conséquences d'un tel régime sur la mémoire spatiale à court terme dans la MA. Toutefois, une étude rapporte, chez des souris sauvages, que le régime maternel HF diminue la mémoire spatiale à court terme chez les descendants (Graf et al., 2016), ce que nous n'avons pas retrouvé.

Par ailleurs, l'étude de la mémoire spatiale de référence à long terme a également montré des différences entre les descendants sauvages et THY-Tau22. Tandis, que le régime maternel HF induit des altérations de la mémoire spatiale de référence à long terme chez les descendants sauvages 72 h après le dernier entraînement, il conduit à un déclin chez les descendants THY-Tau22 24 h après le dernier entraînement. Cette différence dans la chronologie est très peu documentée. En effet, bien qu'il soit admis que la mémoire à long terme met en jeu les régions corticales en plus de l'hippocampe, les différences entre les processus impliqués à 24 et 72 h ne sont pas élucidées (Dahal et al., 2023). Toutefois, nous pouvons émettre l'hypothèse que la mémoire après 72 h utilise davantage les régions corticales et que le régime maternel HF induise des défauts de connexion entre le cortex et l'hippocampe chez les descendants sauvages, engendrant *in fine* des défauts de récupération de l'information. En ce sens, le régime agirait différemment sur le cerveau en fonction du génotype des souris, ayant des conséquences différentes au niveau du phénotype comportemental.

Enfin, nos données chez les souris THY-Tau22 révèlent une différence liée au sexe. En effet, tandis que le régime maternel HF altère la mémoire spatiale de référence à long terme des descendants mâles, il semble plutôt bénéfique pour les descendants femelles. Toutefois, il est important de noter une tendance chez les descendants TC femelles, suggérant une altération partielle de la mémoire, d'autant plus que le pourcentage de souris TC et TH ayant visité la zone cible « élargie » est similaire. Cet effet bénéfique du régime maternel HF a déjà été retrouvé dans plusieurs études, y compris dans un modèle murin de la MA (Di Meco et al., 2021). De plus, la présence d'une différence liée au sexe sur la mémoire spatiale à long terme a déjà été observée. En effet, deux études rapportent que les descendants sauvages mâles présentent une altération de la mémoire à long terme induite par un régime maternel HF, mais pas les descendants femelles, y compris lorsque le régime est appliqué uniquement durant la lactation (López-Taboada et al., 2022 ; Robb et al., 2017).

Concernant l'effet sur le comportement de type anxieux, nos données indiquent que le régime maternel HF ne modifie pas celui-ci, que ce soit en condition physiologique ou dans un contexte de tauopathie. A l'inverse, la plupart des études démontrent une augmentation du comportement de type anxieux (Menting et al., 2019), bien que certaines ne montrent pas d'effet, ou rapportent plutôt un effet bénéfique (Balsevich et al., 2015 ; Sasaki et al., 2013). Par ailleurs, nos résultats

semblent être confirmés par l'absence de modification de la réponse à une condition stressante (données non montrées). En effet, lors d'un stress de contention, les descendants femelles n'ont pas de modification de la concentration de corticostérone, même après injection de dexaméthasone, suggérant que leur axe corticotrope ne présente pas d'anomalie grossière. Ces données obtenues uniquement chez les femelles sur un faible nombre d'individus devront être confirmées chez les descendants mâles et sur un échantillon plus grand.

Ainsi, en raison des effets délétères du régime maternel HF chez les descendants mâles et femelles adultes, notre objectif a été d'identifier les mécanismes sous-jacents menant à ces troubles cognitifs. Pour cela, nous avons exploré la pathologie Tau, la neuroinflammation, la neurogenèse, les synapses, le transcriptome et le protéome au niveau de l'hippocampe. Les paragraphes suivants discutent ces résultats.

3. Effet du régime maternel HF sur la pathologie Tau hippocampique

Le premier élément qui pourrait expliquer les troubles cognitifs observés chez les descendants THY-Tau22 est la pathologie Tau elle-même. En effet, nous avons montré que le régime maternel HF augmente la pathologie Tau hippocampique précocement (4 mois) chez les descendants mâles et plus tardivement (7 mois) chez les descendants femelles. En ce sens, de nombreuses études ont rapporté une corrélation positive entre l'évolution de la pathologie Tau et les troubles cognitifs, suggérant un rôle instrumental de cette lésion sur les processus comportementaux (Bejanin et al., 2017). En accord avec nos données, il a été montré qu'un régime maternel HF durant la gestation et la lactation augmente le nombre de neurones développant des formes pathologiques de la protéine Tau dans l'hippocampe des descendants 3xTgAD, ce qui est associé à des troubles de la mémoire (Martin et al., 2014). Néanmoins, à l'inverse, il a été observé dans le même modèle qu'un régime maternel HF uniquement durant la gestation diminue le niveau de protéines Tau et leur état de phosphorylation dans l'hippocampe chez les descendants 3xTgAD, ce qui est associé à une amélioration de la mémoire (Di Meco et al., 2021). Ainsi, ces données suggèrent que les effets délétères sur la pathologie Tau se déroulent principalement durant la lactation. Par ailleurs, il est à noter que, dans l'étude précédemment citée, la diminution de la protéine Tau est du même ordre de grandeur que la diminution de la phosphorylation de la protéine Tau, suggérant que le régime agit davantage sur la quantité de protéines Tau que sur son niveau de phosphorylation. Ces observations sont en accord avec celles observées chez les descendants mâles âgés de 7 mois qui présentent une diminution de protéines Tau, bien que celle-ci n'ait pas d'effets bénéfiques notables sur la cognition. Il est possible que cette diminution soit programmée par des modifications épitranscriptomiques (Xia et al., 2023), étant donné qu'il n'y a pas de modification au niveau de l'ARNm, mais aussi par une dérégulation de la balance

production/dégradation (Chesser et al., 2013). Il est également envisageable que cette diminution représente un mécanisme de protection afin de limiter les troubles cognitifs et autres altérations induits par le régime maternel HF. Tout de même, nous avons également observé une augmentation de la concentration d'AcMet11-Tau [brevet : EP17305355.4 (Hamdane et al., 2017)], une forme tronquée de la protéine Tau, chez les descendants THY-Tau22 mâles. Cette forme a été spécifiquement observée dans le cerveau des patients atteints de la MA et constituerait une forme pathologique de la protéine Tau. Bien que l'étiologie de cette forme ne soit pas encore élucidée, il est possible que celle-ci soit causée par des modifications de la traduction. Ainsi, une modification de l'activité ou de la composition des ribosomes suggérée par l'analyse multi-omiques chez les descendants TH mâles pourrait participer à l'augmentation de cette forme, participant ainsi au déclin cognitif.

D'autre part, en utilisant d'autres paradigmes, plusieurs études ont montré que des altérations maternelles durant la période périnatale ont des conséquences sur le niveau et l'activité des kinases et phosphatases de la protéine Tau (Gąssowska et al., 2016 ; Wan et al., 2023 ; Xue et al., 2020). Ainsi, ce type d'approche manquante dans ce travail de thèse pourrait permettre d'identifier des kinases et phosphatases sensibles au régime maternel HF et impliquées dans la phosphorylation de la protéine Tau.

Outre l'augmentation de la pathologie Tau par le régime maternel HF, nous avons mis en évidence un décalage dans le temps dans le développement de la tauopathie chez les descendants mâles et femelles, ce qui n'avait jamais été rapporté dans ce modèle. Il semblerait que ce décalage soit en partie dû au niveau de protéines Tau dans l'hippocampe des souris mâles et femelles THY-Tau22, les souris femelles présentant une quantité plus faible de protéines Tau à un même âge (donnée non montrée). Ainsi, nous pouvons émettre l'hypothèse que la pathologie Tau atteint un plateau plus rapidement chez les descendants mâles (probablement vers l'âge de 7 mois) par rapport aux femelles. En ce sens, l'effet du régime maternel HF s'observe précocement chez les descendants mâles et plus tardivement chez les descendants femelles. Par ailleurs, cet effet dimorphique a déjà été rapporté chez les souris 3xTgAD et P301S en l'absence d'altération maternelle. Dans le modèle 3xTgAD, bien qu'il existe une forte hétérogénéité entre les études, il semblerait que les femelles développent une pathologie Tau plus précoce (Dennison et al., 2021). A l'inverse, dans le modèle P301S les souris mâles ont une pathologie Tau plus précoce (Sun et al., 2020), bien que cela soit également contradictoire avec d'autres travaux (Buccarello et al., 2017). Il est intéressant de constater la présence de la mutation P301S chez les souris THY-Tau22, suggérant que les mâles sont plus sensibles à cette mutation que les femelles. Par ailleurs, il est possible aussi que le décalage soit causé par l'effet neuroprotecteur des œstrogènes. En effet, des travaux chez l'Homme indique la présence d'agrégats de protéines Tau précocement au moment

où les effets de la ménopause apparaissent (diminution du niveau d'œstrogènes) (Buckley et al., 2019 ; Hohman et al., 2018). De plus, l'analyse du transcriptome des patients atteints de la MA indique qu'il y a une dérégulation importante de gènes associés à la phosphorylation de la protéine Tau chez les femmes (Cáceres & González, 2020). En ce sens, des études *in vitro* révèlent que le traitement de différentes lignées cellulaires exprimant la protéine Tau par un analogue des œstrogènes limite la phosphorylation de la protéine Tau, mais aussi l'activité des kinases impliquées dans sa phosphorylation (Merlo et al., 2017 ; Muñoz-Mayorga et al., 2018). A l'inverse, la déplétion des œstrogènes par ovariectomie chez l'animal augmente la phosphorylation de la protéine Tau (Picazo et al., 2016), cette dernière étant normalisée après l'ajout d'œstrogènes (Carroll et al., 2007 ; Pinto-Almazán et al., 2012). Enfin, il a été montré une phosphorylation de Tau accrue au niveau de l'hippocampe des femelles par rapport aux mâles chez des rats âgés de 20 mois, un âge où les femelles présentent un faible niveau d'œstrogènes (Niu et al., 2021). Ainsi, étant donné que chez la souris le niveau d'œstrogène diminue à partir de 7/8 mois (Habermehl et al., 2022 ; J. F. Nelson et al., 1995), il est possible que leur présence à 4 mois chez les descendants femelles soit protectrice, empêchant les effets délétères du régime HF sur la pathologie Tau, mais que ces hormones ne soient pas en quantité suffisante à l'âge de 7 mois. Afin de confirmer cette hypothèse, il serait intéressant d'étudier en détail les conséquences du régime maternel HF sur l'activité de l'axe gonadotrope chez les descendants femelles THY-Tau22.

Finalement, l'augmentation de la pathologie Tau hippocampique induite par le régime maternel HF chez les descendants pourrait être une des raisons du phénotype cognitif observé. La question reste de savoir sur quels mécanismes biologiques la pathologie Tau agit. Pour cela, nous avons exploré la neuroinflammation, la NHA et la plasticité synaptique, trois cibles de la pathologie Tau et trois processus liés à la cognition.

4. Effet du régime maternel HF sur la neuroinflammation hippocampique

Bien que de nombreuses études associent une augmentation de la pathologie Tau avec une réactivité gliale (Chen & Yu, 2023 ; Laurent et al., 2017), nous n'avons pas observé de modification des marqueurs neuroinflammatoires ni du phénotype glial chez les descendants mâles et femelles adultes en réponse à l'augmentation de la phosphorylation de la protéine Tau induite par le régime maternel HF. En effet, ni l'expression des marqueurs canoniques de la neuroinflammation, ni celle des marqueurs spécifiques à la MA et au modèle THY-Tau22 ne sont modifiées par le régime maternel HF au niveau de l'hippocampe. Ces données sont particulièrement intéressantes puisqu'aucune étude a étudié précisément et de manière extensive les conséquences sur la neuroinflammation hippocampique dans un tel contexte. Toutefois, à travers d'autres paradigmes, il a été montré que l'exposition au plomb ou l'application d'un stress maternel

augmente l'expression de différents marqueurs neuroinflammatoires dans l'hippocampe des descendants dans des modèles murins d'amyloïdogenèse (Hoeijmakers et al., 2017 ; Trojan et al., 2023). Par ailleurs et de la même façon que chez les souris THY-Tau22, nous n'avons pas montré de modification des paramètres neuroinflammatoires chez les descendants sauvages, suggérant que les troubles cognitifs ne sont pas causés par une dérégulation de la neuroinflammation. En revanche, d'autres travaux ont montré qu'un régime maternel HF augmente la neuroinflammation dans le cerveau des descendants chez les souris sauvages (Bordeleau et al., 2020 ; Dias et al., 2020, 2020 ; Wijenayake et al., 2020). Il est possible que l'absence d'effet, notamment chez les descendants THY-Tau22, soit due aux fenêtres durant lesquelles la neuroinflammation a été étudiée. En effet, celle-ci se développant très précocement dans ce modèle, dès 2/3 mois, il serait peut-être judicieux de se placer à ce stade pour identifier un effet éventuel du régime maternel HF.

Outre l'absence d'effet notable sur la neuroinflammation, soutenue en partie par les cellules gliales, nous n'avons pas observé de modification de l'aire marquée par les cellules microgliales et astrocytaires au niveau de l'hippocampe en utilisant, respectivement, les marqueurs IBA1 et GFAP. Ces données suggèrent, en accord avec les résultats de Di Meco et de ses collaborateurs chez les souris 3xTgAD en utilisant le même paradigme (Di Meco et al., 2021), que le régime maternel HF n'induit pas de modification de la prolifération gliale, ni une hypertrophie, ce qui est généralement retrouvé en cas de réactivité gliale. A l'inverse de nos résultats, des études chez les souris sauvages indiquent qu'une malnutrition maternelle augmente l'expression de la GFAP et la complexité des prolongements au niveau des astrocytes (Abbink et al., 2019). Ainsi, et afin de confirmer l'absence de modification sur la morphologie et donc sur la fonctionnalité des cellules gliales, il pourrait être intéressant d'effectuer des analyses plus fines de la morphologie des cellules gliales.

5. Effet du régime maternel HF sur la neurogenèse hippocampique adulte

Plusieurs travaux relient une altération de la NHA à des troubles comportementaux (Salta et al., 2023). En effet, tandis que l'activité physique augmente la NHA et limite le déclin cognitif chez la souris (Leiter et al., 2022), l'ablation des cellules souches neurales (NSC) au niveau de l'hippocampe induit des altérations de la mémoire (Choi et al., 2018 ; Hollands et al., 2017). En ce sens, l'application d'un régime maternel HF durant la période périnatale diminue le nombre de NSC en prolifération au niveau de la SVZ et de l'hippocampe chez les descendants adultes, ce qui est associé à des altérations de la mémoire (Fabianová et al., 2022 ; Hu et al., 2022 ; Natale et al., 2022 ; Tozuka et al., 2009). Ces altérations à long terme mettraient en jeu des modifications épigénétiques, ce qui a été montré récemment en utilisant le même paradigme développemental

(Natale et al., 2022). De plus, ces effets chez l'adulte sont présents dès le stade embryonnaire puisqu'un régime HF durant la gestation diminue la prolifération des NSC dans le gyrus denté de l'hippocampe des descendants à E17 (Niculescu & Lupu, 2009). A l'inverse de ces travaux, nos résultats indiquent qu'un régime maternel HF augmente le nombre de NSC en prolifération au niveau de la SGZ du gyrus denté chez les descendants sauvages mâles, ce qui est associé à des troubles de la mémoire. Une autre étude rapporte selon le même paradigme expérimental une augmentation du nombre de NSC en prolifération chez les descendants mâles et femelles, mais une diminution de la quantité de neurones matures liée à une augmentation de neurones immatures chez les descendants mâles uniquement (Ojeda et al., 2023). En lien avec ces résultats, d'autres travaux ont montré des retards de maturation neuronale (Leiter et al., 2022 ; Natale et al., 2022 ; Val-Laillet et al., 2017). Ainsi, il est possible, bien que nous observions une augmentation du nombre de NSC en prolifération, que ces dernières aient des défauts de maturation, compromettant leur fonctionnalité et pouvant expliquer les troubles cognitifs observés. Afin d'identifier une éventuelle altération de la phase de maturation, il serait intéressant d'effectuer une analyse de la taille et de la complexité des prolongements des neurones nouvellement formés, mais aussi d'étudier la proportion de neurones matures et immatures (ce qui a été fait chez les descendants THY-Tau22). Par ailleurs, il est également possible que l'augmentation de la NHA chez les descendants mâles provenant de mères ayant reçu un régime maternel HF corresponde à un mécanisme compensatoire afin de limiter le déclin cognitif, bien que celui-ci soit insuffisant. Enfin, cet effet sur la NHA n'est présent que chez les descendants mâles, ce qui suggère une différence liée au sexe qui, à ma connaissance, n'a jamais été explorée dans ce contexte.

Bien que nous n'ayons pas mis en évidence le même effet chez les descendants THY-Tau22, nous avons pu montrer que le régime maternel HF augmente le nombre de neurones matures au niveau de la SGZ du gyrus denté chez les descendants femelles, mettant en évidence à nouveau une différence liée au sexe. Ces résultats peuvent *a priori* paraître surprenants puisque la plupart des études démontrent une diminution de la NHA et de la maturation neuronale dans des modèles murins de la MA (Farioli-Vecchioli et al., 2022 ; Komuro et al., 2015 ; Llorens-Martin et al., 2011). En effet, la protéine Tau joue un rôle essentiel durant la neurogenèse, y compris chez l'adulte, en participant à la croissance des neurites grâce à son interaction avec les microtubules (Biswas & Kalil, 2018 ; Dawson et al., 2001 ; Sapir et al., 2012 ; Sennvik et al., 2007). En ce sens, la délétion du gène codant pour la protéine Tau chez les souris sauvages conduit à des altérations de la NHA (Dioli et al., 2017), suggérant une perte de fonction de la protéine Tau dans les modèles de la MA. Toutefois, d'autres travaux ont mis en évidence que la pathologie Tau peut également agir de façon indirecte en agissant sur le microenvironnement de la niche neurogénique (Horgusluoglu et al., 2017). En effet, il a été montré dans un modèle murin de tauopathie généré au sein du laboratoire, la souris THY-Tau30 (Leroy et al., 2007), une altération de la NHA alors même que les NSC ne

développent pas de pathologie Tau (Houben et al., 2019). En effet, le promoteur Thy1.2 utilisé, qui est le même que celui des souris THY-Tau22, permet l'expression du transgène dans les neurones matures (Corti et al., 2006). Ainsi, les effets que nous observons ne sont pas liés à un effet direct de la pathologie Tau au niveau de ces cellules, mais à un effet indirect ou indépendant de cette lésion. Par ailleurs, nos données sont en contradiction avec l'ensemble de ces études puisque nous montrons que le régime maternel HF induit une augmentation du nombre de neurones matures chez les descendants femelles. Toutefois, il a également été rapporté une augmentation de la NHA chez les descendants THY-Tau22 par rapport à leurs contrôles de portée suggérant que la tauopathie puisse augmenter le processus sans pour autant que ce soit bénéfique sur les processus cognitifs (Schindowski et al., 2008). De plus, l'étude du protéome hippocampique indique que le régime maternel HF augmente les protéines associées à la voie de signalisation Wnt, laquelle est importante dans la régulation de la NHA. En effet, son activation augmente la NHA, et donc potentiellement le nombre de neurones matures (Lie et al., 2005). Enfin, de la même façon que pour les descendants sauvages, il semble essentiel de s'assurer que les neurones nouvellement formés sont bien fonctionnels, matures et intégrés correctement dans le réseau neuronal. *A contrario*, cela pourrait expliquer pourquoi l'augmentation de neurones est délétère sur le plan cognitif.

6. Effet du régime maternel HF sur la plasticité synaptique

Les synapses constituent une structure centrale dans les processus cognitifs. En effet, une dérégulation de la plasticité synaptique, comme dans la MA, conduit à des troubles cognitifs (Martínez-Serra et al., 2022). De plus, les altérations synaptiques sont finement corrélées avec la pathologie Tau (Nelson et al., 2012). Tandis qu'une augmentation de formes pathologiques de la protéine Tau conduit à une perte synaptique et à un déclin cognitif dans des modèles murins de la MA (Busche et al., 2019 ; Chabrier et al., 2014), la diminution de protéines Tau dans ces mêmes modèles restaure en partie les troubles synaptiques et cognitifs (Ittner et al., 2010 ; Wu et al., 2021). Ces données expérimentales sont confirmées chez l'Homme puisque l'analyse *post mortem* de cerveaux de patients atteints de la MA indique une corrélation positive entre la pathologie Tau et la perte synaptique, ce qui est en lien avec des troubles de la mémoire plus accélérés (Koch et al., 2016). En accord avec ces données, nous avons montré, à partir de fractions synaptosomales d'hippocampe, qu'un régime maternel HF diminue le niveau protéique de SNAP25, une protéine présynaptique, et de NR2B, une protéine post-synaptique, chez les descendants THY-Tau22 mâles adultes, ce qui pourrait expliquer les troubles cognitifs observés. Bien que l'effet n'ait pas été observé chez les descendants femelles, l'étude de leur protéome hippocampique indique également des dérégulations synaptiques et de la LTP. Il est possible que cette différence entre les deux techniques soit liée à l'utilisation des protéines synaptosomales d'un côté et des protéines

de l'hippocampe entier de l'autre. Afin d'avoir une vision claire des conséquences au niveau synaptique et de réconcilier les deux résultats, il serait intéressant d'étudier le transcriptome et le protéome à partir des fractions synaptosomales de l'hippocampe, d'autant plus qu'il est rapporté une traduction locale et spécifique au niveau synaptique (Biever et al., 2020 ; Hafner et al., 2019 ; van Oostrum et al., 2023). Quoi qu'il en soit, les effets au niveau synaptique chez les descendants mâles et femelles peuvent être reliés aux effets toxiques de la protéine Tau sur les synapses, que ce soit au niveau pré- ou postsynaptique (Briner et al., 2020 ; Guerrero-Muñoz et al., 2015 ; Ittner et al., 2010 ; C. Liu et al., 2016 ; Tracy et al., 2022). Il est important de noter qu'il a également été montré qu'un régime maternel HF durant la gestation diminue le niveau de protéines Tau pathologiques et augmente le niveau de PSD95 chez les descendants 3xTgAD (Di Meco et al., 2021). Ces données apparemment contradictoires peuvent s'expliquer par des différences dans la période d'application du régime, ou dans le pourcentage de graisse du régime, ou encore par l'utilisation d'une souche de souris différente. Par ailleurs, il n'est pas à exclure que cet effet sur la plasticité synaptique soit indépendant de la pathologie Tau. En effet, l'analyse du transcriptome hippocampique révèle que le régime maternel HF diminue l'expression de gènes associés aux processus synaptiques chez les descendants sauvages mâles et femelles, ce qui a été confirmé par une diminution du nombre de compartiments post-synaptiques chez les descendants sauvages femelles. Cette diminution est en accord avec diverses données chez les souris sauvages indiquant une diminution de nombreuses protéines synaptiques (SNAP25, MAP2, NMDAR, AMPAR), ce qui est associé à une perte synaptique (Mizera et al., 2022 ; Page & Anday, 2020 ; Smaga et al., 2023), y compris lorsque le régime est appliqué uniquement durant la lactation (Hatanaka et al., 2016). Sur le plan fonctionnel, cela conduit à une diminution de la LTP (Lin et al., 2021). De plus, l'analyse du transcriptome de cerveaux fœtaux révèle qu'un régime maternel HF induit aussi une dérégulation des gènes associés à l'organisation des synapses, suggérant que les troubles synaptiques chez l'adulte peuvent être le résultat de modifications durant le neurodéveloppement (Claycombe-Larson et al., 2022). En ce sens, il serait intéressant d'étudier les conséquences de la malnutrition maternelle chez des souris plus jeunes, par exemple à l'issue de la lactation (P21), d'autant plus que la synaptogenèse se déroule principalement durant cette période. Enfin, bien que les mécanismes sous-jacents ne soient pas totalement établis, il a été montré qu'un régime maternel HF diminue la plasticité synaptique en lien avec une diminution de *Bdnf*, laquelle est associée à des modifications épigénétiques (Fusco et al., 2019). Une autre hypothèse serait qu'une modification de la composition du lait soit en partie responsable de changements dans la synaptogenèse. En effet, des travaux rapportent que l'acide docosahexaénoïque est enrichi au niveau des synapses, et est également retrouvé dans le lait (Álvarez et al., 2023 ; Gázquez et al., 2020 ; Innis, 2007, 2014 ; Pagán et al., 2013 ; Sharma et al., 2012). Ainsi, une modification de sa quantité pourrait conduire à des altérations synaptiques.

Enfin, bien que l'étude des synapses gabaergiques chez les souris THY-Tau22 n'ait retenu que peu d'attention, il est possible que celles-ci soient aussi impactées par le régime maternel HF. En effet, il a été montré, en l'absence d'altération de l'environnement maternel, une diminution des interneurons gabaergiques à somatostatine, à calrétinine et à parvalbumine chez le modèle P301S de tauopathie (Bold et al., 2022). Ainsi, l'analyse des synapses gabaergiques semble être une piste intéressante à explorer, d'autant plus que nos données semblent indiquer une hyperactivité neuronale. En effet, nous avons observé une augmentation de l'expression de gènes d'activation précoce chez les descendants mâles TH, ce qui demande à être confirmée par des approches complémentaires (immunohistochimie, électrophysiologie).

7. Effet du régime maternel HF sur le transcriptome et le protéome hippocampiques

Jusqu'ici, nous avons étudié des mécanismes biologiques déjà connus pour conduire à des troubles cognitifs, et pour certains comme étant sensibles à une modification de l'environnement périnatal. Toutefois, ce type d'approche ne permet pas de découvrir de nouvelles voies biologiques potentiellement impactées par le régime maternel HF dans l'hippocampe des descendants adultes. Ainsi, nous avons utilisé une approche multi-omiques globale et sans *a priori*, permettant d'analyser le transcriptome et le protéome hippocampiques des descendants, ce qui n'avait jamais été réalisé dans un contexte de maladies neurodégénératives. Cette analyse nous a permis de mettre en évidence que le régime maternel HF durant la lactation modifie le transcriptome et le protéome hippocampiques, que ce soit chez les descendants mâles ou femelles, et sauvages ou THY-Tau22.

Concernant les descendants sauvages, l'analyse GSEA des données de transcriptomique indique que les ensembles de gènes dérégulés par le régime maternel HF sont associés à une diminution des voies liées aux processus synaptiques et à une augmentation des voies liées à la mitochondrie chez les descendants sauvages mâles et femelles âgés de 7 mois (au moment où le déclin cognitif est observé). Cependant, bien que les voies biologiques impactées soient pour la plupart similaire entre les sexes, les gènes dérégulés sont très différents. La diminution des mécanismes liés à la synapse est en accord avec les éléments discutés précédemment et cohérente avec les troubles cognitifs. En revanche, l'augmentation des voies biologiques liées à la mitochondrie est un résultat plus surprenant. En effet, il est largement admis que les fonctions mitochondriales diminuent au cours du vieillissement (Olesen et al., 2020 ; Sun et al., 2016), dans les maladies neurodégénératives (Area-Gomez et al., 2019 ; Pickett et al., 2018 ; Wang et al., 2023), ou dans les troubles cognitifs (Sharma et al., 2021). De même, plusieurs études indiquent qu'un régime maternel HF peut programmer une diminution des fonctions mitochondriales au niveau du cerveau (Huang et al., 2021 ; Stocher et al., 2018), bien qu'aucune étude ait été réalisée dans

l'hippocampe. De plus, il a été montré que l'exercice maternel chez des mères obèses restaure l'activité mitochondriale au niveau du foie, ce qui est associé à une amélioration de la mémoire chez les descendants (Stevanović-Silva et al., 2023). Toutefois, une étude portant sur l'évolution de la fonctionnalité de la chaîne de phosphorylation oxydative indique que les complexes I, II, IV et V sont diminués à l'âge de 4 mois chez la souris, mais augmentés à l'âge de 12 et 18 mois (Manczak et al., 2005). Les auteurs suggèrent qu'un mécanisme adaptatif est mis en place pour compenser les dysfonctions cérébrales liées au vieillissement, comme la perte synaptique, ce qui a également été rapporté dans une seconde étude (Mortensen et al., 2014). En effet, chez un individu jeune et en bonne santé, l'augmentation de l'activité de la chaîne respiratoire accroît la production d'adénosine triphosphate (ATP), ce qui augmente la libération de neurotransmetteurs et les processus de mémorisation (Todorova & Blokland, 2017). Ainsi, il est plausible que l'augmentation de l'activité mitochondriale induite par le régime maternel HF chez les descendants adultes soit un mécanisme compensatoire pour limiter la dérégulation synaptique, bien que celui-ci soit insuffisant pour maintenir le bon fonctionnement des processus cognitifs. Nous pouvons supposer qu'à long terme, chez des souris âgées, la mitochondrie s'épuiserait, son activité diminuerait, augmentant d'autant plus le déclin cognitif.

L'hypothèse précédemment citée semble cohérente avec les résultats de l'analyse multi-omiques chez les descendants THY-Tau22. En effet, nos données indiquent non pas une augmentation mais une diminution des gènes et protéines liés à la mitochondrie et aux processus métaboliques chez les descendants TH mâles et femelles. Ainsi, il semblerait que la présence de la tauopathie empêche l'effet compensatoire de la mitochondrie, ce qui serait exacerbé par le régime maternel HF. En effet, plusieurs études utilisant différents modèles murins de tauopathie révèlent que la pathologie Tau induit une altération du transport antérograde des mitochondries au niveau des axones, et diminue la dynamique mitochondriale et la production d'ATP par la chaîne respiratoire (Ittner et al., 2008 ; Szabo et al., 2020). Toutes ces dérégulations conduisent à des dysfonctionnements neuronaux, à leur mort et *in fine* aux troubles cognitifs. Ainsi, l'augmentation de la pathologie Tau induite par le régime maternel HF pourrait décupler ces effets au niveau mitochondrial, ce qui serait intéressant d'étudier plus en détail. Par ailleurs, nos données sont en accord avec une récente étude menée dans un modèle d'amyloïdogenèse en utilisant un autre paradigme développemental. En effet, il a été montré que l'application d'un stress maternel, en diminuant le matériel de nidification durant la lactation, augmente la pathologie amyloïde et altère la mémoire des descendants adultes (Hoeijmakers et al., 2017). Ces altérations sont associées à une altération des protéines liées à la mitochondrie et au métabolisme énergétique au niveau des synapses hippocampiques des descendants adultes, ce qui peut faire le lien entre les troubles mitochondriaux et synaptiques retrouvés dans notre modèle. En revanche, aucune modification est observée chez les descendants jeunes, mettant en évidence l'importance de la

pathologie amyloïde dans les troubles mitochondriaux médiés par le stress maternel (Kotah et al., 2023). Ainsi, cette étude, en lien avec nos résultats, suggère que la mitochondrie est une cible des perturbations maternelles durant la période périnatale et que la présence des lésions est un élément déclencheur pour les altérations mitochondriales. En accord avec cette notion, la modification des gènes mitochondriaux est présente à 4 mois chez les descendants mâles TH et à 7 mois chez les descendants femelles, au moment où la pathologie Tau est augmentée. De plus, il est intéressant de constater que les deux lésions ont un même effet, suggérant que l'effet serait potentiellement décuplé dans la MA. Outre l'enrichissement des gènes et protéines dans les processus synaptiques et mitochondriaux, il est à noter une différence entre les ARN et les protéines puisque l'analyse transcriptomique révèle une dérégulation des gènes liés à la mitochondrie à 4 mois chez les mâles et 7 mois chez les femelles, tandis que l'étude protéomique indique une diminution au cours du vieillissement, accélérée par le régime maternel HF dans les deux sexes. Cette différence entre l'ARN et les protéines est en accord avec les défauts de traduction signifiés par une dérégulation des ribosomes.

D'autre part, les altérations mitochondriales induites par le régime maternel HF chez les descendants sauvages et THY-Tau22 peuvent également expliquer les troubles de la NHA. En effet, il existe une relation étroite entre les mitochondries et la neurogenèse, y compris chez l'adulte. Tandis que les NSC utilisent principalement la glycolyse et l'oxydation des acides gras comme source d'énergie, les NSC qui prolifèrent et se différencient consomment de l'ATP produit par la chaîne de transport d'électrons (Büeler, 2021). En ce sens, la délétion de gènes mitochondriaux essentiels à ces fonctions altère la neurogenèse, en particulier la phase de différenciation. A l'inverse, l'augmentation des fonctions mitochondriales peut compenser la diminution de la NHA liée à l'âge (Beckervordersandforth et al., 2017). Ces données sont également en accord avec l'augmentation de la biogenèse mitochondriale au cours de la neurogenèse, un processus essentielle à la différenciation neuronale (Ozgen et al., 2021). Ainsi, il est aisé de supposer que les altérations mitochondriales induites par le régime maternel HF puissent conduire à des défauts de la NHA, et ainsi aux troubles cognitifs observés.

Enfin, nous avons effectué une analyse intégrative des données de transcriptomique et de protéomique chez les descendants sauvage, étudiant ainsi le régulome hippocampique. Ce travail qui n'avait jamais été effectué dans un tel contexte nous a permis d'identifier des facteurs de transcription dérégulés au niveau protéique par le régime maternel HF, qui sont associés à une expression modifiée d'un groupe de gènes appelé régulon. Ainsi, nous avons mis en évidence que les régulateurs sont différents en fonction du sexe mais qu'ils régulent tous des gènes associés aux fonctions mitochondriales, suggérant une nouvelle fois que les mécanismes sont similaires mais que les gènes et protéines dérégulés sont différents selon le sexe. Ce type d'approche permet ainsi

d'identifier des cibles qu'il serait particulièrement intéressant d'étudier. En effet, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'une modulation de ces régulateurs pourrait limiter les altérations induites par le régime maternel HF ou au contraire induire des troubles en l'absence d'altération maternelle. Dans le même sens, il est évident que ce type d'approche serait particulièrement intéressant à effectuer dans un contexte de tauopathie.

8. Conclusion et perspectives générales

Pour conclure, ce travail de thèse indique qu'un régime maternel HF durant la lactation accélère l'apparition des troubles cognitifs chez les descendants mâles et femelles adultes, que ce soit au cours du vieillissement ou dans un contexte de tauopathie. Ces perturbations comportementales sont associées à des modifications de différents processus biologiques au niveau de l'hippocampe tels que la plasticité synaptique, la NHA, la tolérance au glucose, ou encore la pathologie Tau. De plus, l'utilisation d'une approche multi-omiques nous a permis d'identifier de nouvelles voies biologiques sensibles au régime maternel HF. Par ailleurs, l'étude conjointe des effets à la fois chez les mâles et femelles a permis de mettre en évidence la présence de différences liées au sexe, confirmant l'importance de prendre en compte les mâles et les femelles. Finalement, grâce à ces données, nous apportons un argument supplémentaire en faveur d'une politique de prévention visant à promouvoir une alimentation saine et équilibrée tout au long de la vie, en particulier durant la période périnatale, pour mieux protéger le cerveau au cours du vieillissement et ralentir la progression des maladies neurodégénératives.

Outre ces nouveaux apports scientifiques, plusieurs grandes interrogations subsistent telles que l'éventuelle contribution des modifications épigénétiques dans la transmission des altérations aux descendants mais aussi potentiellement aux générations suivantes (effet transgénérationnel), ou encore l'éventuelle contribution paternelle. Ces deux sujets, encore peu étudiés, mériteraient davantage de travaux de recherche afin d'avoir une vision plus aboutie de l'importance de l'environnement périnatal, permettant ainsi d'ouvrir vers le développement de thérapies innovantes promouvant une nutrition adaptée. Concernant l'importance de considérer la contribution paternelle, celle-ci vient du constat que la malnutrition maternelle est généralement une malnutrition plus globale au sein du foyer. De plus, plusieurs études épidémiologiques chez l'Homme indiquent des effets délétères de l'obésité maternelle et paternelle sur différents paramètres, y compris cognitifs, chez la descendance (Johnson et al., 2023 ; Martínez-Villanueva et al., 2019 ; Næss et al., 2016 ; Zhang et al., 2022). Les expériences chez l'animal ont confirmé des altérations développementales et mis en évidence un effet cumulatif de la malnutrition maternelle et paternelle (McPherson et al., 2015). Que ce soit pour les effets paternels et maternels, de nombreuses études ont montré que ceux-ci mettent en jeu des

modifications épigénétiques chez le fœtus et/ou le nouveau-né. En effet, il a été rapporté que l'application d'un régime paternel HF conduit à des troubles cognitifs chez la descendance F1, ce qui est associé à des modifications de méthylations inhibitrices au niveau du promoteur du *Bdnf* retrouvées également dans les spermatozoïdes du père (Zhou et al., 2018). De la même façon, les descendants exposés à un régime maternel HF durant la période périnatale présentent des altérations synaptiques et cognitives, ce qui est associé à des modifications épigénétiques inhibitrices au niveau du promoteur du *Bdnf* à la fois au niveau des cellules germinales et de l'hippocampe des descendants (Fusco et al., 2019). De plus, ces effets peuvent être transmis aux générations suivantes (F1, F2 et F3) mettant en évidence un effet transgénérationnel. Enfin, cette étude révèle que l'exposition à un environnement enrichi chez la descendance F1 restaure les modifications épigénétiques et les altérations associées chez les générations suivantes, suggérant un mécanisme dynamique et réversible.

Enfin, et en accord avec ces dernières études, j'aimerais terminer ce manuscrit de thèse par une note positive. Bien que nous puissions voir la période périnatale comme une fenêtre critique de vulnérabilité, nous pouvons également la considérer comme une période d'opportunité (Figure 52). L'opportunité d'adopter une vie plus saine pour son bien mais également celui de sa descendance.

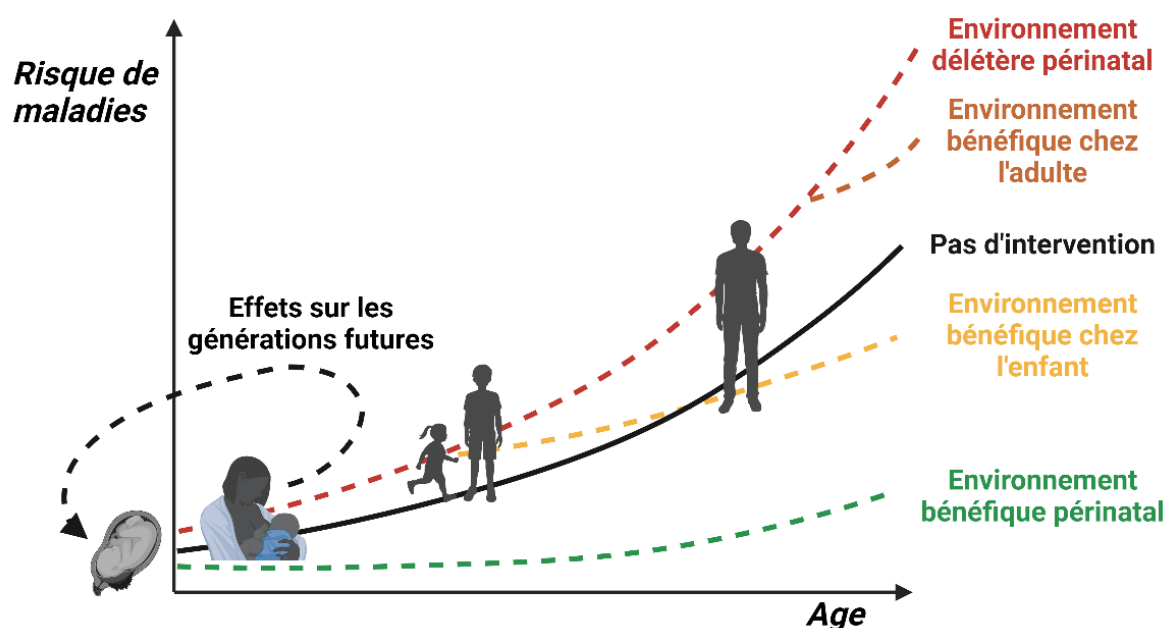


Figure 52 : Importance de l'environnement périnatal. En vieillissant, le risque de développer une maladie non transmissible (MNT) augmente. Ce risque diminue si l'individu a été exposé durant la période périnatale à un environnement bénéfique (régime méditerranéen, activité physique...). A l'inverse, ce risque est d'autant plus augmenté lorsque l'individu fait face à un environnement délétère durant la période périnatale (malnutrition maternelle, stress maternel, agents chimiques...). Heureusement, si le fœtus et/ou le nouveau-né qui était initialement exposé à un environnement délétère rencontre un environnement plus bénéfique ensuite, son risque de développer une MNT diminue. Néanmoins, si cela est trop tardif (adulte), l'effet bénéfique est moindre et ne permet pas de limiter suffisamment le risque de développer une MNT, son risque restant au-dessus de celle d'un individu ayant été exposé à un environnement neutre durant sa vie. Enfin, ces effets sont transmissibles à la génération suivante. Adaptée à partir de Tohi et al., 2022. Figure créée avec BioRender.com (certificat n°KF26CQ40C1).

BIBLIOGRAPHIE

A

- Abbink, M. R., Van Deijk, A. F., Heine, V. M., Verheijen, M. H., & Korosi, A. (2019). The involvement of astrocytes in early-life adversity induced programming of the brain. *Glia*, 67(9), 1637-1653. <https://doi.org/10.1002/glia.23625>
- Abuaish, S., Spinieli, R. L., & McGowan, P. O. (2018). Perinatal high fat diet induces early activation of endocrine stress responsivity and anxiety-like behavior in neonates. *Psychoneuroendocrinology*, 98, 11-21. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.08.003>
- Adams, J. N., Lockhart, S. N., Li, L., & Jagust, W. J. (2019). Relationships Between Tau and Glucose Metabolism Reflect Alzheimer's Disease Pathology in Cognitively Normal Older Adults. *Cerebral Cortex*, 29(5), 1997-2009. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy078>
- Agarwal, P., Leurgans, S. E., Agrawal, S., Aggarwal, N. T., Cherian, L. J., James, B. D., Dhana, K., Barnes, L. L., Bennett, D. A., & Schneider, J. A. (2023). Association of Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay and Mediterranean Diets With Alzheimer Disease Pathology. *Neurology*, 100(22), e2259-e2268. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207176>
- Aggleton, J. P., Nelson, A. J. D., & O'Mara, S. M. (2022). Time to retire the serial Papez circuit : Implications for space, memory, and attention. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 140, 104813. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104813>
- Ahmed, T., Blum, D., Burnouf, S., Demeyer, D., Buée-Scherrer, V., D'Hooge, R., Buée, L., & Balschun, D. (2015). Rescue of impaired late-phase long-term depression in a tau transgenic mouse model. *Neurobiology of Aging*, 36(2), 730-739. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.015>
- Ahmed, T., Hossain, M., & Sanin, K. I. (2013). Global Burden of Maternal and Child Undernutrition and Micronutrient Deficiencies. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61(Suppl. 1), 8-17. <https://doi.org/10.1159/000345165>
- Aibar, S., González-Blas, C. B., Moerman, T., Huynh-Thu, V. A., Imrichova, H., Hulselmans, G., Rambow, F., Marine, J.-C., Geurts, P., Aerts, J., van den Oord, J., Atak, Z. K., Wouters, J., & Aerts, S. (2017). SCENIC : Single-cell regulatory network inference and clustering. *Nature Methods*, 14(11), 1083-1086. <https://doi.org/10.1038/nmeth.4463>
- Aiken, C. E., & Ozanne, S. E. (2013). Sex differences in developmental programming models. *Reproduction (Cambridge, England)*, 145(1), R1-13. <https://doi.org/10.1530/REP-11-0489>
- Ainge, H., Thompson, C., Ozanne, S. E., & Rooney, K. B. (2011). A systematic review on animal models of maternal high fat feeding and offspring glycaemic control. *International Journal of Obesity*, 35(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.149>
- Aisen, P. S., Davis, K. L., Berg, J. D., Schafer, K., Campbell, K., Thomas, R. G., Weiner, M. F., Farlow, M. R., Sano, M., Grundman, M., & Thal, L. J. (2000). A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Neurology*, 54(3), 588-593. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.3.588>

- Akhaphong, B., Gregg, B., Kumusoglu, D., Jo, S., Singer, K., Scheys, J., DelProposto, J., Lumeng, C., Bernal-Mizrachi, E., & Alejandro, E. U. (2022). Maternal High-Fat Diet During Pre-Conception and Gestation Predisposes Adult Female Offspring to Metabolic Dysfunction in Mice. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 780300. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.780300>
- Aldhous, M. C., Reynolds, R. M., Campbell, A., Linksted, P., Lindsay, R. S., Smith, B. H., Seckl, J. R., Porteous, D. J., Norman, J. E., & Generation Scotland. (2015). Sex-Differences in the Metabolic Health of Offspring of Parents with Diabetes : A Record-Linkage Study. *PloS One*, 10(8), e0134883. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134883>
- Allen, N. J. (2013). Role of glia in developmental synapse formation. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(6), 1027-1033. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.06.004>
- Allen, N. J., & Eroglu, C. (2017). Cell Biology of Astrocyte-Synapse Interactions. *Neuron*, 96(3), 697-708. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.056>
- Alonso, A. del C., Li, B., Grundke-Iqbal, I., & Iqbal, K. (2006). Polymerization of hyperphosphorylated tau into filaments eliminates its inhibitory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(23), 8864-8869. <https://doi.org/10.1073/pnas.0603214103>
- Alonso, A. del C., Mederlyova, A., Novak, M., Grundke-Iqbal, I., & Iqbal, K. (2004). Promotion of Hyperphosphorylation by Frontotemporal Dementia Tau Mutations. *Journal of Biological Chemistry*, 279(33), 34873-34881. <https://doi.org/10.1074/jbc.M405131200>
- Alquezar, C., Arya, S., & Kao, A. W. (2021). Tau Post-translational Modifications : Dynamic Transformers of Tau Function, Degradation, and Aggregation. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.595532>
- Álvarez, D., Ortiz, M., Valdebenito, G., Crisosto, N., Echiburú, B., Valenzuela, R., Espinosa, A., & Maliqueo, M. (2023). Effects of a High-Fat Diet and Docosahexaenoic Acid during Pregnancy on Fatty Acid Composition in the Fetal Livers of Mice. *Nutrients*, 15(21), Article 21. <https://doi.org/10.3390/nu15214696>
- Anand, K. S., & Dhikav, V. (2012). Hippocampus in health and disease : An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 15(4), 239-246. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.104323>
- Anders, S., Pyl, P. T., & Huber, W. (2015). HTSeq—A Python framework to work with high-throughput sequencing data. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 31(2), 166-169. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu638>
- Anderton, B. H., Brion, J. P., Flament-Durand, J., Haugh, M. C., Kahn, J., Miller, C. C., Probst, A., & Ulrich, J. (1987). Neurofibrillary tangles and the neuronal cytoskeleton. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, 24, 191-196.
- Andrew, R. J., Kellett, K. A. B., Thinakaran, G., & Hooper, N. M. (2016). A Greek Tragedy : The Growing Complexity of Alzheimer Amyloid Precursor Protein Proteolysis. *The Journal of Biological Chemistry*, 291(37), 19235-19244. <https://doi.org/10.1074/jbc.R116.746032>
- Anstey, K. J., Cherbuin, N., Budge, M., & Young, J. (2011). Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia : A meta-analysis of prospective studies. *Obesity Reviews: An Official*

Journal of the International Association for the Study of Obesity, 12(5), e426-437. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x>

Aparicio, E., Martín-Grau, C., Bedmar, C., Serrat Orus, N. S., Basora, J., Arija, V., & The Eclipses Study Group. (2021). Maternal Factors Associated with Levels of Fatty Acids, Specifically n-3 PUFA during Pregnancy : ECLIPSES Study. *Nutrients*, 13(2), 317. <https://doi.org/10.3390/nu13020317>

Area-Gomez, E., Guardia-Laguarta, C., Schon, E. A., & Przedborski, S. (2019). Mitochondria, OxPhos, and neurodegeneration : Cells are not just running out of gas. *The Journal of Clinical Investigation*, 129(1), 34-45. <https://doi.org/10.1172/JCI120848>

Arendash, G. W., Mori, T., Cao, C., Mamcarz, M., Runfeldt, M., Dickson, A., Rezai-Zadeh, K., Tane, J., Citron, B. A., Lin, X., Echeverria, V., & Potter, H. (2009). Caffeine reverses cognitive impairment and decreases brain amyloid-beta levels in aged Alzheimer's disease mice. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 17(3), 661-680. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1087>

Arendash, G. W., Schleif, W., Rezai-Zadeh, K., Jackson, E. K., Zacharia, L. C., Cracchiolo, J. R., Shippy, D., & Tan, J. (2006). Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production. *Neuroscience*, 142(4), 941-952. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.07.021>

Armstrong, R. (2019). Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica*, 57(2), 87-105. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>

Arnold, C. S., Johnson, G. V., Cole, R. N., Dong, D. L., Lee, M., & Hart, G. W. (1996). The microtubule-associated protein tau is extensively modified with O-linked N-acetylglucosamine. *The Journal of Biological Chemistry*, 271(46), 28741-28744. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.46.28741>

Athanasaki, A., Melanis, K., Tsantzali, I., Stefanou, M. I., Ntymenou, S., Paraskevas, S. G., Kalamatianos, T., Boutati, E., Lambadiari, V., Voumvourakis, K. I., Stranjalis, G., Giannopoulos, S., Tsigvoulis, G., & Paraskevas, G. P. (2022). Type 2 Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Alzheimer's Disease : Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*, 10(4), 778. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040778>

B

Babaeeghazvini, P., Rueda-Delgado, L. M., Gooijers, J., Swinnen, S. P., & Daffertshofer, A. (2021). Brain Structural and Functional Connectivity : A Review of Combined Works of Diffusion Magnetic Resonance Imaging and Electro-Encephalography. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2021.721206>

Ballard, O., & Morrow, A. L. (2013). Human Milk Composition : Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatric clinics of North America*, 60(1), 49-74. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>

Balsevich, G., Baumann, V., Uribe, A., Chen, A., & Schmidt, M. V. (2015). Prenatal Exposure to Maternal Obesity Alters Anxiety and Stress Coping Behaviors in Aged Mice. *Neuroendocrinology*, 103(3-4), 354-368. <https://doi.org/10.1159/000439087>

- Bang, J. Y., Zhao, J., Rahman, M., St-Cyr, S., McGowan, P. O., & Kim, J. C. (2022). Hippocampus-Anterior Hypothalamic Circuit Modulates Stress-Induced Endocrine and Behavioral Response. *Frontiers in Neural Circuits*, 16. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncir.2022.894722>
- Baranello, R. J., Bharani, K. L., Padmaraju, V., Chopra, N., Lahiri, D. K., Greig, N. H., Pappolla, M. A., & Sambamurti, K. (2015). Amyloid-beta protein clearance and degradation (ABCD) pathways and their role in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 12(1), 32-46. <https://doi.org/10.2174/1567205012666141218140953>
- Barisione, M., Carlini, F., Gradassi, R., Camerini, G., & Adami, G. F. (2012). Body weight at developmental age in siblings born to mothers before and after surgically induced weight loss. *Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 8(4), 387-391. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.09.016>
- Barker, D. J. (1966). Low intelligence. Its relation to length of gestation and rate of foetal growth. *British Journal of Preventive & Social Medicine*, 20(2), 58-66. <https://doi.org/10.1136/jech.20.2.58>
- Barker, D. J., Gluckman, P. D., & Robinson, J. S. (1995). Conference report : Fetal origins of adult disease--report of the First International Study Group, Sydney, 29-30 October 1994. *Placenta*, 16(3), 317-320. [https://doi.org/10.1016/0143-4004\(95\)90118-3](https://doi.org/10.1016/0143-4004(95)90118-3)
- Barker, D. J., & Osmond, C. (1986). Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet (London, England)*, 1(8489), 1077-1081. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91340-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91340-1)
- Barker, D. J. P. (2007). The origins of the developmental origins theory. *Journal of Internal Medicine*, 261(5), 412-417. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x>
- Barker, D. J. P., Osmond, C., Winter, P. D., Margetts, B., & Simmonds, S. J. (1989). WEIGHT IN INFANCY AND DEATH FROM ISCHAEMIC HEART DISEASE. *The Lancet*, 334(8663), 577-580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90710-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90710-1)
- Barnes, C. A. (1979). Memory deficits associated with senescence : A neurophysiological and behavioral study in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 93(1), 74-104. <https://doi.org/10.1037/h0077579>
- Bateman, R. J., Aisen, P. S., De Strooper, B., Fox, N. C., Lemere, C. A., Ringman, J. M., Salloway, S., Sperling, R. A., Windisch, M., & Xiong, C. (2011). Autosomal-dominant Alzheimer's disease : A review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.1186/alzrt59>
- Batista, T. H., Veronesi, V. B., Ribeiro, A. C. A. F., Giusti-Paiva, A., & Vilela, F. C. (2017). Protein malnutrition during pregnancy alters maternal behavior and anxiety-like behavior in offspring. *Nutritional Neuroscience*, 20(8), 437-442. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2016.1177320>
- Baumann, K., Mandelkow, E. M., Biernat, J., Piwnicka-Worms, H., & Mandelkow, E. (1993). Abnormal Alzheimer-like phosphorylation of tau-protein by cyclin-dependent kinases cdk2 and cdk5. *FEBS Letters*, 336(3), 417-424. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(93\)80849-p](https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)80849-p)

- Bautista, C. J., Bautista, R. J., Montaña, S., Reyes-Castro, L. A., Rodriguez-Peña, O. N., Ibáñez, C. A., Nathanielsz, P. W., & Zambrano, E. (2019). Effects of maternal protein restriction during pregnancy and lactation on milk composition and offspring development. *British Journal of Nutrition*, 122(2), 141-151. <https://doi.org/10.1017/S0007114519001120>
- Beard, E., Lengacher, S., Dias, S., Magistretti, P. J., & Finsterwald, C. (2022). Astrocytes as Key Regulators of Brain Energy Metabolism : New Therapeutic Perspectives. *Frontiers in Physiology*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.825816>
- Beckervordersandforth, R., Ebert, B., Schäffner, I., Moss, J., Fiebig, C., Shin, J., Moore, D. L., Ghosh, L., Trincherio, M. F., Stockburger, C., Friedland, K., Steib, K., von Wittgenstein, J., Keiner, S., Redecker, C., Hölter, S. M., Xiang, W., Wurst, W., Jagasia, R., ... Lie, D. C. (2017). Role of Mitochondrial Metabolism in the Control of Early Lineage Progression and Aging Phenotypes in Adult Hippocampal Neurogenesis. *Neuron*, 93(3), 560-573.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.12.017>
- Bejanin, A., Schonhaut, D. R., La Joie, R., Kramer, J. H., Baker, S. L., Sosa, N., Ayakta, N., Cantwell, A., Janabi, M., Lauriola, M., O'Neil, J. P., Gorno-Tempini, M. L., Miller, Z. A., Rosen, H. J., Miller, B. L., Jagust, W. J., & Rabinovici, G. D. (2017). Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 140(12), 3286-3300. <https://doi.org/10.1093/brain/awx243>
- Bellenguez, C., Küçükali, F., Jansen, I. E., Kleindam, L., Moreno-Grau, S., Amin, N., Naj, A. C., Campos-Martin, R., Grenier-Boley, B., Andrade, V., Holmans, P. A., Boland, A., Damotte, V., van der Lee, S. J., Costa, M. R., Kuulasmaa, T., Yang, Q., de Rojas, I., Bis, J. C., ... Lambert, J.-C. (2022). New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nature Genetics*, 54(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01024-z>
- Benarroch, E. E. (2007). Aquaporin-4, homeostasis, and neurologic disease. *Neurology*, 69(24), 2266-2268. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000286385.59836.e2>
- Benderradji, H., Kraiem, S., Courty, E., Eddarkaoui, S., Bourouh, C., Faivre, E., Rolland, L., Caron, E., Besegher, M., Oger, F., Boschetti, T., Carvalho, K., Thiroux, B., Gauthier, T., Nicolas, E., Gomez-Murcia, V., Bogdanova, A., Bongiovanni, A., Muhr-Tailleux, A., ... Buée-Scherrer, V. (2022). Impaired Glucose Homeostasis in a Tau Knock-In Mouse Model. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 841892. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.841892>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate : A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 57(1), 289-300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Bennett, G. A., Palliser, H. K., Shaw, J. C., Palazzi, K. L., Walker, D. W., & Hirst, J. J. (2017). Maternal stress in pregnancy affects myelination and neurosteroid regulatory pathways in the guinea pig cerebellum. *Stress*, 20(6), 580-588. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1378637>
- Benterud, T., Pankratov, L., Solberg, R., Bolstad, N., Skinningsrud, A., Baumbusch, L., Sandvik, L., & Saugstad, O. D. (2015). Perinatal Asphyxia May Influence the Level of Beta-Amyloid (1-42) in Cerebrospinal Fluid : An Experimental Study on Newborn Pigs. *PLoS ONE*, 10(10), e0140966. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140966>

- Bertasso, I. M., de Moura, E. G., Pietrobon, C. B., Cabral, S. S., Kluck, G. E. G., Atella, G. C., Manhães, A. C., & Lisboa, P. C. (2022). Low protein diet during lactation programs hepatic metabolism in adult male and female rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 108, 109096. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109096>
- Bestman, P. L., Kaminga, A., & Luo, J. (2020). Prevalence and Determinants of Maternal Malnutrition in Africa : A Systematic Review. *ARC Journal of Gynecology and Obstetrics*, 5(1). <https://doi.org/10.20431/2456-0561.0501001>
- Bianco, M. E., & Josefson, J. L. (2019). Hyperglycemia During Pregnancy and Long-Term Offspring Outcomes. *Current diabetes reports*, 19(12), 143. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1267-6>
- Bielefeld, P., Abbink, M. R., Davidson, A. R., Reijner, N., Abiega, O., Lucassen, P. J., Korosi, A., & Fitzsimons, C. P. (2021). Early life stress decreases cell proliferation and the number of putative adult neural stem cells in the adult hypothalamus. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 24(2), 189-195. <https://doi.org/10.1080/10253890.2021.1879787>
- Biever, A., Glock, C., Tushev, G., Ciirdaeva, E., Dalmay, T., Langer, J. D., & Schuman, E. M. (2020). Monosomes actively translate synaptic mRNAs in neuronal processes. *Science (New York, N.Y.)*, 367(6477), eaay4991. <https://doi.org/10.1126/science.aay4991>
- Bihaqi, S. W., Bahmani, A., Adem, A., & Zawia, N. H. (2014). Infantile Postnatal Exposure to Lead (Pb) Enhances Tau Expression in the Cerebral Cortex of Aged Mice : Relevance to AD. *Neurotoxicology*, 0, 114-120. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.06.008>
- Bihaqi, S. W., & Zawia, N. H. (2013). Enhanced taupathy and AD-like pathology in aged primate brains decades after infantile exposure to lead (Pb). *Neurotoxicology*, 39, 95-101. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.07.010>
- Billings, L. M., Oddo, S., Green, K. N., McGaugh, J. L., & LaFerla, F. M. (2005). Intraneuronal Abeta causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice. *Neuron*, 45(5), 675-688. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.01.040>
- Biswas, S., & Kalil, K. (2018). The Microtubule-Associated Protein Tau Mediates the Organization of Microtubules and Their Dynamic Exploration of Actin-Rich Lamellipodia and Filopodia of Cortical Growth Cones. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 38(2), 291-307. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2281-17.2017>
- Biundo, F., Del Prete, D., Zhang, H., Arancio, O., & D'Adamio, L. (2018). A role for tau in learning, memory and synaptic plasticity. *Scientific Reports*, 8(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21596-3>
- Block, C. L., Eroglu, O., Mague, S. D., Smith, C. J., Ceasrine, A. M., Sriworarat, C., Blount, C., Beben, K. A., Malacon, K. E., Ndubuizu, N., Talbot, A., Gallagher, N. M., Chan Jo, Y., Nyangacha, T., Carlson, D. E., Dzirasa, K., Eroglu, C., & Bilbo, S. D. (2022). Prenatal environmental stressors impair postnatal microglia function and adult behavior in males. *Cell Reports*, 40(5), 111161. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111161>

- Bodea, L., Eckert, A., Ittner, L. M., Piguet, O., & Götz, J. (2016). Tau physiology and pathomechanisms in frontotemporal lobar degeneration. *Journal of Neurochemistry*, 138(Suppl 1), 71-94. <https://doi.org/10.1111/jnc.13600>
- Bold, C. S., Baltissen, D., Ludewig, S., Back, M. K., Just, J., Kilian, L., Erdinger, S., Banicevic, M., Rehra, L., Almouhanna, F., Nigri, M., Wolfer, D. P., Spilger, R., Rohr, K., Kann, O., Buchholz, C. J., von Engelhardt, J., Korte, M., & Müller, U. C. (2022). APPs α Rescues Tau-Induced Synaptic Pathology. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 42(29), 5782-5802. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2200-21.2022>
- Bolós, M., Pallas-Bazarra, N., Terreros-Roncal, J., Perea, J. R., Jurado-Arjona, J., Ávila, J., & Llorens-Martín, M. (2017). Soluble Tau has devastating effects on the structural plasticity of hippocampal granule neurons. *Translational Psychiatry*, 7(12), Article 12. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0013-6>
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., & Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's Disease : Past, Present, and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 23(9-10), 818-831. <https://doi.org/10.1017/S135561771700100X>
- Bordeleau, M., Comin, C. H., Fernández de Cossío, L., Lacabanne, C., Freitas-Andrade, M., González Ibáñez, F., Raman-Nair, J., Wakem, M., Chakravarty, M., Costa, L. da F., Lacoste, B., & Tremblay, M.-È. (2022). Maternal high-fat diet in mice induces cerebrovascular, microglial and long-term behavioural alterations in offspring. *Communications Biology*, 5(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02947-9>
- Bordeleau, M., Lacabanne, C., Fernández de Cossío, L., Vernoux, N., Savage, J. C., González-Ibáñez, F., & Tremblay, M.-È. (2020). Microglial and peripheral immune priming is partially sexually dimorphic in adolescent mouse offspring exposed to maternal high-fat diet. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), 264. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01914-1>
- Bouret, S. G., Draper, S. J., & Simerly, R. B. (2004). Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science (New York, N.Y.)*, 304(5667), 108-110. <https://doi.org/10.1126/science.1095004>
- Bourré, G., Cantrelle, F.-X., Kamah, A., Chambraud, B., Landrieu, I., & Smet-Nocca, C. (2018). Direct Crosstalk Between O-GlcNAcylation and Phosphorylation of Tau Protein Investigated by NMR Spectroscopy. *Frontiers in Endocrinology*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00595>
- Boyce, J. J., & Shea, T. B. (1997). Phosphorylation events mediated by protein kinase C alpha and epsilon participate in regulation of tau steady-state levels and generation of certain « Alzheimer-like » phospho-epitopes. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 15(3), 295-307. [https://doi.org/10.1016/s0736-5748\(97\)00010-5](https://doi.org/10.1016/s0736-5748(97)00010-5)
- Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H., & Del Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathologica*, 112(4), 389-404. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0127-z>

- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239-259. <https://doi.org/10.1007/bf00308809>
- Breton, C. V., Landon, R., Kahn, L. G., Enlow, M. B., Peterson, A. K., Bastain, T., Braun, J., Comstock, S. S., Duarte, C. S., Hipwell, A., Ji, H., LaSalle, J. M., Miller, R. L., Musci, R., Posner, J., Schmidt, R., Suglia, S. F., Tung, I., Weisenberger, D., ... Fry, R. (2021). Exploring the evidence for epigenetic regulation of environmental influences on child health across generations. *Communications Biology*, 4(1), 769. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02316-6>
- Briner, A., Götz, J., & Polanco, J. C. (2020). Fyn Kinase Controls Tau Aggregation In Vivo. *Cell Reports*, 32(7), 108045. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108045>
- Brion, J. P., Couck, A. M., Passareiro, E., & Flament-Durand, J. (1985). Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease : An immunohistochemical study. *Journal of Submicroscopic Cytology*, 17(1), 89-96.
- Brion, J. P., Smith, C., Couck, A. M., Gallo, J. M., & Anderton, B. H. (1993). Developmental changes in tau phosphorylation : Fetal tau is transiently phosphorylated in a manner similar to paired helical filament-tau characteristic of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 61(6), 2071-2080. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1993.tb07444.x>
- Brugg, B., Dubreuil, Y. L., Huber, G., Wollman, E. E., Delhaye-Bouchaud, N., & Mariani, J. (1995). Inflammatory processes induce beta-amyloid precursor protein changes in mouse brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(7), 3032-3035. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.7.3032>
- Buccarello, L., Grignaschi, G., Castaldo, A. M., Di Giancamillo, A., Domeneghini, C., Melcangi, R. C., & Borsello, T. (2017). Sex Impact on Tau-Aggregation and Postsynaptic Protein Levels in the P301L Mouse Model of Tauopathy. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 56(4), 1279-1292. <https://doi.org/10.3233/JAD-161087>
- Bucht, G., Adolfsson, R., Lithner, F., & Winblad, B. (1983). Changes in blood glucose and insulin secretion in patients with senile dementia of Alzheimer type. *Acta Medica Scandinavica*, 213(5), 387-392. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1983.tb03756.x>
- Buckley, R. F., Mormino, E. C., Chhatwal, J., Schultz, A. P., Rabin, J. S., Rentz, D. M., Acar, D., Properzi, M. J., Dumurgier, J., Jacobs, H., Gomez-Isla, T., Johnson, K. A., Sperling, R. A., Hanseeuw, B. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2019). Associations between baseline amyloid, sex, and APOE on subsequent tau accumulation in cerebrospinal fluid. *Neurobiology of Aging*, 78, 178-185. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.019>
- Büeler, H. (2021). Mitochondrial and Autophagic Regulation of Adult Neurogenesis in the Healthy and Diseased Brain. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3342. <https://doi.org/10.3390/ijms22073342>
- Bullmann, T., de Silva, R., Holzer, M., Mori, H., & Arendt, T. (2007). Expression of embryonic tau protein isoforms persist during adult neurogenesis in the hippocampus. *Hippocampus*, 17(2), 98-102. <https://doi.org/10.1002/hipo.20255>

Bundy, J. L., Vied, C., & Nowakowski, R. S. (2017). Sex differences in the molecular signature of the developing mouse hippocampus. *BMC Genomics*, 18(1), 237. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3608-7>

Buratovic, S., Stenerl w, B., Fredriksson, A., Sundell-Bergman, S., Viberg, H., & Eriksson, P. (2014). Neonatal exposure to a moderate dose of ionizing radiation causes behavioural defects and altered levels of tau protein in mice. *Neurotoxicology*, 45, 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.09.002>

Buratovic, S., Stenerl w, B., Sundell-Bergman, S., Fredriksson, A., Viberg, H., Gordh, T., & Eriksson, P. (2018). Effects on adult cognitive function after neonatal exposure to clinically relevant doses of ionising radiation and ketamine in mice. *British Journal of Anaesthesia*, 120(3), 546-554. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.099>

Burdge, G. C., & Lillycrop, K. A. (2014). Fatty acids and epigenetics. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 17(2), 156-161. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000023>

Burnouf, S., Martire, A., Derisbourg, M., Laurent, C., Belarbi, K., Leboucher, A., Fernandez-Gomez, F. J., Troquier, L., Eddarkaoui, S., Grosjean, M.-E., Demeyer, D., Muhr-Tailleux, A., Buisson, A., Sergeant, N., Hamdane, M., Humez, S., Popoli, P., Bu  e, L., & Blum, D. (2013). NMDA receptor dysfunction contributes to impaired brain-derived neurotrophic factor-induced facilitation of hippocampal synaptic transmission in a Tau transgenic model. *Aging Cell*, 12(1), 11-23. <https://doi.org/10.1111/accel.12018>

Busche, M. A., Wegmann, S., Dujardin, S., Commings, C., Schiantarelli, J., Klickstein, N., Kamath, T. V., Carlson, G. A., Nelken, I., & Hyman, B. T. (2019). Tau impairs neural circuits, dominating amyloid-   effects, in Alzheimer models in vivo. *Nature neuroscience*, 22(1), 57-64. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0289-8>

Bushong, E. A., Martone, M. E., Jones, Y. Z., & Ellisman, M. H. (2002). Protoplasmic astrocytes in CA1 stratum radiatum occupy separate anatomical domains. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(1), 183-192. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-01-00183.2002>

Butruille, L., Marousez, L., Pourpe, C., Oger, F., Lecoutre, S., Catheline, D., G  rs, S., Metges, C. C., Guinez, C., Laborie, C., Deruelle, P., Eeckhoutte, J., Breton, C., Legrand, P., Lesage, J., & Eberl  , D. (2019). Maternal high-fat diet during suckling programs visceral adiposity and epigenetic regulation of adipose tissue stearoyl-CoA desaturase-1 in offspring. *International Journal of Obesity (2005)*, 43(12), 2381-2393. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0310-z>

Byun, Y. G., Kim, N.-S., Kim, G., Jeon, Y.-S., Choi, J. B., Park, C.-W., Kim, K., Jang, H., Kim, J., Kim, E., Han, Y.-M., Yoon, K.-J., Lee, S.-H., & Chung, W.-S. (2023). Stress induces behavioral abnormalities by increasing expression of phagocytic receptor MERTK in astrocytes to promote synapse phagocytosis. *Immunity*, 56(9), 2105-2120.e13. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.07.005>

C

- Caballero, B., Bourdenx, M., Luengo, E., Diaz, A., Sohn, P. D., Chen, X., Wang, C., Juste, Y. R., Wegmann, S., Patel, B., Young, Z. T., Kuo, S. Y., Rodriguez-Navarro, J. A., Shao, H., Lopez, M. G., Karch, C. M., Goate, A. M., Gestwicki, J. E., Hyman, B. T., ... Cuervo, A. M. (2021). Acetylated tau inhibits chaperone-mediated autophagy and promotes tau pathology propagation in mice. *Nature Communications*, 12(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22501-9>
- Cáceres, A., & González, J. R. (2020). Female-specific risk of Alzheimer's disease is associated with tau phosphorylation processes : A transcriptome-wide interaction analysis. *Neurobiology of Aging*, 96, 104-108. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.08.020>
- Cai, Y., Liu, J., Wang, B., Sun, M., & Yang, H. (2022). Microglia in the Neuroinflammatory Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Related Therapeutic Targets. *Frontiers in Immunology*, 13, 856376. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.856376>
- Caillé, I., Allinquant, B., Dupont, E., Bouillot, C., Langer, A., Müller, U., & Prochiantz, A. (2004). Soluble form of amyloid precursor protein regulates proliferation of progenitors in the adult subventricular zone. *Development (Cambridge, England)*, 131(9), 2173-2181. <https://doi.org/10.1242/dev.01103>
- Camargo, N., Goudriaan, A., van Deijk, A.-L. F., Otte, W. M., Brouwers, J. F., Lodder, H., Gutmann, D. H., Nave, K.-A., Dijkhuizen, R. M., Mansvelder, H. D., Chrast, R., Smit, A. B., & Verheijen, M. H. G. (2017). Oligodendroglial myelination requires astrocyte-derived lipids. *PLoS Biology*, 15(5), e1002605. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002605>
- Canet, G., Chevallier, N., Zussy, C., Desrumaux, C., & Givalois, L. (2018). Central Role of Glucocorticoid Receptors in Alzheimer's Disease and Depression. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 739. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00739>
- Capriglioni Cancian, C. R., Leite, N. C., Montes, E. G., Fisher, S. V., Waselcoski, L., Lopes Stal, E. C., Christoforo, R. Z., & Grassioli, S. (2016). Histological and Metabolic State of Dams Suckling Small Litter or MSG-Treated Pups. *The Scientific World Journal*, 2016, 1678541. <https://doi.org/10.1155/2016/1678541>
- Carroll, J. C., Rosario, E. R., Chang, L., Stanczyk, F. Z., Oddo, S., LaFerla, F. M., & Pike, C. J. (2007). Progesterone and Estrogen Regulate Alzheimer-Like Neuropathology in Female 3xTg-AD Mice. *The Journal of Neuroscience*, 27(48), 13357-13365. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2718-07.2007>
- Carter, S. F., Schöll, M., Almkvist, O., Wall, A., Engler, H., Långström, B., & Nordberg, A. (2012). Evidence for astrocytosis in prodromal Alzheimer disease provided by 11C-deuterium-L-deprenyl : A multitracers PET paradigm combining 11C-Pittsburgh compound B and 18F-FDG. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 53(1), 37-46. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.087031>
- Carvalho, K., Faivre, E., Pietrowski, M. J., Marques, X., Gomez-Murcia, V., Deleau, A., Huin, V., Hansen, J. N., Kozlov, S., Danis, C., Temido-Ferreira, M., Coelho, J. E., Mériaux, C., Eddarkaoui, S., Gras, S. L., Dumoulin, M., Cellai, L., Landrieu, I., Chern, Y., ... Blum, D. (2019). Exacerbation of C1q

dysregulation, synaptic loss and memory deficits in tau pathology linked to neuronal adenosine A2A receptor. *Brain*, 142(11), 3636-3654. <https://doi.org/10.1093/brain/awz288>

Cassé, F., Richetin, K., & Toni, N. (2018). Astrocytes' Contribution to Adult Neurogenesis in Physiology and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2018.00432>

Castro, M. A., Hadziselimovic, A., & Sanders, C. R. (2019). The vexing complexity of the amyloidogenic pathway. *Protein Science : A Publication of the Protein Society*, 28(7), 1177-1193. <https://doi.org/10.1002/pro.3606>

Chabrier, M. A., Cheng, D., Castello, N. A., Green, K. N., & LaFerla, F. M. (2014). Synergistic effects of amyloid-beta and wild-type human tau on dendritic spine loss in a floxed double transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*, 64, 107-117. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.01.007>

Chamberlain, J. (1986). Atlas of Mortality from Selected Diseases in England and Wales 1968–1978. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 79(1), 61-62.

Chang, E., Hafner, H., Varghese, M., Griffin, C., Clemente, J., Islam, M., Carlson, Z., Zhu, A., Hak, L., Abrishami, S., Gregg, B., & Singer, K. (2019). Programming effects of maternal and gestational obesity on offspring metabolism and metabolic inflammation. *Scientific Reports*, 9, 16027. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52583-x>

Chatterjee, S., Cassel, R., Schneider-Anthony, A., Merienne, K., Cosquer, B., Tzeplaeff, L., Halder Sinha, S., Kumar, M., Chaturbedy, P., Eswaramoorthy, M., Le Gras, S., Keime, C., Bousiges, O., Dutar, P., Petsophonsakul, P., Rampon, C., Cassel, J.-C., Buée, L., Blum, D., ... Boutillier, A.-L. (2018). Reinstating plasticity and memory in a tauopathy mouse model with an acetyltransferase activator. *EMBO Molecular Medicine*, 10(11), e8587. <https://doi.org/10.15252/emmm.201708587>

Chau, D. D.-L., Ng, L. L.-H., Zhai, Y., & Lau, K.-F. (2023). Amyloid precursor protein and its interacting proteins in neurodevelopment. *Biochemical Society Transactions*, 51(4), 1647-1659. <https://doi.org/10.1042/BST20221527>

Chea, N., Tegene, Y., Astatkie, A., & Spigt, M. (2023). Prevalence of undernutrition among pregnant women and its differences across relevant subgroups in rural Ethiopia : A community-based cross-sectional study. *Journal of Health, Population, and Nutrition*, 42, 17. <https://doi.org/10.1186/s41043-023-00358-6>

Chen, C., Xu, X., & Yan, Y. (2018). Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *PLOS ONE*, 13(8), e0202183. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202183>

Chen, G., Xu, T., Yan, Y., Zhou, Y., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2017). Amyloid beta : Structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica*, 38(9), Article 9. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>

- Chen, Y., & Yu, Y. (2023). Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: Interplay mechanisms and clinical translation. *Journal of Neuroinflammation*, 20(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02853-3>
- Chesser, A., Pritchard, S., & Johnson, G. (2013). Tau Clearance Mechanisms and Their Possible Role in the Pathogenesis of Alzheimer Disease. *Frontiers in Neurology*, 4. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2013.00122>
- Choi, G. E., Chae, C. W., Park, M. R., Yoon, J. H., Jung, Y. H., Lee, H. J., & Han, H. J. (2022). Prenatal glucocorticoid exposure selectively impairs neuroligin 1-dependent neurogenesis by suppressing astrocytic FGF2-neuronal FGFR1 axis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(6), 294. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04313-2>
- Choi, S. H., Bylykbashi, E., Chatila, Z. K., Lee, S. W., Pulli, B., Clemenson, G. D., Kim, E., Rompala, A., Oram, M. K., Asselin, C., Aronson, J., Zhang, C., Miller, S. J., Lesinski, A., Chen, J. W., Kim, D. Y., van Praag, H., Spiegelman, B. M., Gage, F. H., & Tanzi, R. E. (2018). Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model. *Science*, 361(6406), eaan8821. <https://doi.org/10.1126/science.aan8821>
- Cirulli, F., Musillo, C., & Berry, A. (2020). Maternal Obesity as a Risk Factor for Brain Development and Mental Health in the Offspring. *Neuroscience*, 447, 122-135. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.01.023>
- Cissé, O., Fajardy, I., Delahaye, F., Dickes, A., Montel, V., Moitrot, E., Breton, C., Vieau, D., & Laborie, C. (2019). Effect of diet in females (F1) from prenatally undernourished mothers on metabolism and liver function in the F2 progeny is sex-specific. *European Journal of Nutrition*, 58(6), 2411-2423. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1794-y>
- Cisse, O., Fajardy, I., Dickes-Coopman, A., Moitrot, E., Montel, V., Deloof, S., Rousseaux, J., Vieau, D., & Laborie, C. (2013). Mild gestational hyperglycemia in rat induces fetal overgrowth and modulates placental growth factors and nutrient transporters expression. *PloS One*, 8(5), e64251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064251>
- Clarke, M., Cai, G., Saleh, S., Buller, K. M., & Spencer, S. J. (2013). Being suckled in a large litter mitigates the effects of early-life stress on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in the male rat. *Journal of Neuroendocrinology*, 25(9), 792-802. <https://doi.org/10.1111/jne.12056>
- Claycombe-Larson, K. J., Bundy, A. N., Kuntz, T., Hur, J., Yeater, K. M., Casperson, S., Brunelle, D. C., & Roemmich, J. N. (2022). Effect of a maternal high-fat diet with vegetable substitution on fetal brain transcriptome. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 108, 109088. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109088>
- Combs, B., Mueller, R. L., Morfini, G., Brady, S. T., & Kanaan, N. M. (2019). Tau and Axonal Transport Misregulation in Tauopathies. *Advances in experimental medicine and biology*, 1184, 81-95. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9358-8_7
- Contu, L., & Hawkes, C. A. (2017). A Review of the Impact of Maternal Obesity on the Cognitive Function and Mental Health of the Offspring. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/ijms18051093>

Corti, S., Locatelli, F., Papadimitriou, D., Donadoni, C., Salani, S., Del Bo, R., Strazzer, S., Bresolin, N., & Comi, G. P. (2006). Identification of a primitive brain-derived neural stem cell population based on aldehyde dehydrogenase activity. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*, 24(4), 975-985. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0217>

Coupé, B., Dutriez-Casteloot, I., Breton, C., Lefèvre, F., Mairesse, J., Dickes-Coopman, A., Silhol, M., Tapia-Arancibia, L., Lesage, J., & Vieau, D. (2009). Perinatal undernutrition modifies cell proliferation and brain-derived neurotrophic factor levels during critical time-windows for hypothalamic and hippocampal development in the male rat. *Journal of Neuroendocrinology*, 21(1), 40-48. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01806.x>

Cox, J., Hein, M. Y., Lubner, C. A., Paron, I., Nagaraj, N., & Mann, M. (2014). Accurate Proteome-wide Label-free Quantification by Delayed Normalization and Maximal Peptide Ratio Extraction, Termed MaxLFQ. *Molecular & Cellular Proteomics: MCP*, 13(9), 2513-2526. <https://doi.org/10.1074/mcp.M113.031591>

Cox, J., & Mann, M. (2008). MaxQuant enables high peptide identification rates, individualized p.p.b.-range mass accuracies and proteome-wide protein quantification. *Nature Biotechnology*, 26(12), Article 12. <https://doi.org/10.1038/nbt.1511>

Craft, S., Peskind, E., Schwartz, M. W., Schellenberg, G. D., Raskind, M., & Porte, D. (1998). Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease : Relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology*, 50(1), 164-168. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.1.164>

Craft, S., Zallen, G., & Baker, L. D. (1992). Glucose and memory in mild senile dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14(2), 253-267. <https://doi.org/10.1080/01688639208402827>

Crook, H., Debatisse, J., Nowell, J., & Edison, P. (2023). Relationships between cerebral tau and glucose metabolism in cognitively normal older adults. *Alzheimer's & Dementia*, 19(S3), e067754. <https://doi.org/10.1002/alz.067754>

Cunha, A. C. de S. R., Pereira, R. O., Pereira, M. J. dos S., Soares, V. de M., Martins, M. R., Teixeira, M. T., Souza, E. P. G., & Moura, A. S. (2009). Long-term effects of overfeeding during lactation on insulin secretion—The role of GLUT-2. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 20(6), 435-442. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.05.002>

D

Dahal, P., Rauhala, O. J., Khodagholy, D., & Gelinas, J. N. (2023). Hippocampal–cortical coupling differentiates long-term memory processes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 120(7), e2207909120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2207909120>

Das, S., Li, Z., Noori, A., Hyman, B. T., & Serrano-Pozo, A. (2020). Meta-analysis of mouse transcriptomic studies supports a context-dependent astrocyte reaction in acute CNS injury versus neurodegeneration. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), 227. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01898-y>

da Silva, R. K. B., de Vasconcelos, D. A. A., da Silva, A. V. E., da Silva, R. P. B., de Oliveira Neto, O. B., & Galindo, L. C. M. (2022). Effects of maternal high-fat diet on the hypothalamic components related to food intake and energy expenditure in mice offspring. *Life Sciences*, 307, 120880. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120880>

Dawson, H. N., Ferreira, A., Eyster, M. V., Ghoshal, N., Binder, L. I., & Vitek, M. P. (2001). Inhibition of neuronal maturation in primary hippocampal neurons from tau deficient mice. *Journal of Cell Science*, 114(Pt 6), 1179-1187. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.6.1179>

de la Monte, S. M. (2014). Type 3 Diabetes is Sporadic Alzheimer's disease : Mini-Review. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(12), 1954-1960. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.06.008>

de la Monte, S. M., Tong, M., & Wands, J. R. (2018). The 20-Year Voyage Aboard the Journal of Alzheimer's Disease : Docking at 'Type 3 Diabetes', Environmental/Exposure Factors, Pathogenic Mechanisms, and Potential Treatments. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(3), 1381-1390. <https://doi.org/10.3233/JAD-170829>

De Simone, R., Ajmone-Cat, M. A., Tartaglione, A. M., Calamandrei, G., & Minghetti, L. (2023). Maternal suboptimal selenium intake and low-level lead exposure affect offspring's microglial immune profile and its reactivity to a subsequent inflammatory hit. *Scientific Reports*, 13(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45613-2>

Dearden, L., & Ozanne, S. E. (2023). Considerations for designing and analysing inter-generational studies in rodents. *Nature Metabolism*, 5(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00721-7>

Deczkowska, A., Keren-Shaul, H., Weiner, A., Colonna, M., Schwartz, M., & Amit, I. (2018). Disease-Associated Microglia : A Universal Immune Sensor of Neurodegeneration. *Cell*, 173(5), 1073-1081. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.003>

Dennison, J. L., Ricciardi, N. R., Lohse, I., Volmar, C.-H., & Wahlestedt, C. (2021). Sexual Dimorphism in the 3xTg-AD Mouse Model and Its Impact on Pre-Clinical Research. *Journal of Alzheimer's Disease*, 80(1), 41-52. <https://doi.org/10.3233/JAD-201014>

De Strooper, B., & Karran, E. (2016). The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell*, 164(4), 603-615. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.056>

Di Fede, G., Catania, M., Morbin, M., Rossi, G., Suardi, S., Mazzoleni, G., Merlin, M., Giovagnoli, A. R., Prioni, S., Erbetta, A., Falcone, C., Gobbi, M., Colombo, L., Bastone, A., Beeg, M., Manzoni, C., Francescucci, B., Spagnoli, A., Cantù, L., ... Tagliavini, F. (2009). A recessive mutation in the APP gene with dominant-negative effect on amyloidogenesis. *Science (New York, N.Y.)*, 323(5920), 1473-1477. <https://doi.org/10.1126/science.1168979>

Di Meco, A., Jelinek, J., Lauretti, E., Curtis, M. E., Issa, J.-P. J., & Praticò, D. (2021). Gestational high fat diet protects 3xTg offspring from memory impairments, synaptic dysfunction, and brain pathology. *Molecular Psychiatry*, 26(11), 7006-7019. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0489-y>

- Di Meco, A., Joshi, Y. B., Lauretti, E., & Praticò, D. (2016). Maternal dexamethasone exposure ameliorates cognition and tau pathology in the offspring of triple transgenic AD mice. *Molecular Psychiatry*, 21(3), 403-410. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.78>
- Di Meco, A., & Praticò, D. (2019). Early-life exposure to high-fat diet influences brain health in aging mice. *Aging Cell*, 18(6), e13040. <https://doi.org/10.1111/acer.13040>
- Dias, C. T., Curi, H. T., Payolla, T. B., Lemes, S. F., Betim Pavan, I. C., Torsoni, M. A., Simabuco, F. M., Lambertucci, R. H., & Mendes da Silva, C. (2020). Maternal high-fat diet stimulates proinflammatory pathway and increases the expression of Tryptophan Hydroxylase 2 (TPH2) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in adolescent mice hippocampus. *Neurochemistry International*, 139, 104781. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104781>
- Dioli, C., Patrício, P., Pinto, L.-G., Marie, C., Morais, M., Vyas, S., Bessa, J. M., Pinto, L., & Sotiropoulos, I. (2021). Adult neurogenic process in the subventricular zone-olfactory bulb system is regulated by Tau protein under prolonged stress. *Cell Proliferation*, 54(7), e13027. <https://doi.org/10.1111/cpr.13027>
- Dioli, C., Patrício, P., Trindade, R., Pinto, L. G., Silva, J. M., Morais, M., Ferreira, E., Borges, S., Mateus-Pinheiro, A., Rodrigues, A. J., Sousa, N., Bessa, J. M., Pinto, L., & Sotiropoulos, I. (2017). Tau-dependent suppression of adult neurogenesis in the stressed hippocampus. *Molecular Psychiatry*, 22(8), 1110-1118. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.103>
- Dobbing, J., & Sands, J. (1979). Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Human Development*, 3(1), 79-83. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(79\)90022-7](https://doi.org/10.1016/0378-3782(79)90022-7)
- Dobin, A., Davis, C. A., Schlesinger, F., Drenkow, J., Zaleski, C., Jha, S., Batut, P., Chaisson, M., & Gingeras, T. R. (2013). STAR: Ultrafast universal RNA-seq aligner. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 29(1), 15-21. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bts635>
- d'Orange, M., Aurégan, G., Cheramy, D., Gaudin-Guérif, M., Lieger, S., Guillermier, M., Stimmer, L., Joséphine, C., Hérard, A.-S., Gaillard, M.-C., Petit, F., Kiessling, M. C., Schmitz, C., Colin, M., Buée, L., Panayi, F., Diguët, E., Brouillet, E., Hantraye, P., ... Cambon, K. (2018). Potentiating tangle formation reduces acute toxicity of soluble tau species in the rat. *Brain*, 141(2), 535-549. <https://doi.org/10.1093/brain/awx342>
- Dorval, V., & Fraser, P. E. (2006). Small Ubiquitin-like Modifier (SUMO) Modification of Natively Unfolded Proteins Tau and α -Synuclein*. *Journal of Biological Chemistry*, 281(15), 9919-9924. <https://doi.org/10.1074/jbc.M510127200>
- Drechsel, D. N., Hyman, A. A., Cobb, M. H., & Kirschner, M. W. (1992). Modulation of the dynamic instability of tubulin assembly by the microtubule-associated protein tau. *Molecular Biology of the Cell*, 3(10), 1141-1154.
- Dyson, H. J. (2011). Expanding the proteome: Disordered and alternatively folded proteins. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 44(4), 467-518. <https://doi.org/10.1017/S0033583511000060>

E

- Easey, K. E., Dyer, M. L., Timpson, N. J., & Munafò, M. R. (2019). Prenatal alcohol exposure and offspring mental health : A systematic review. *Drug and Alcohol Dependence*, 197, 344-353. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.01.007>
- El Marroun, H., Tiemeier, H., Franken, I. H. A., Jaddoe, V. W. V., van der Lugt, A., Verhulst, F. C., Lahey, B. B., & White, T. (2016). Prenatal Cannabis and Tobacco Exposure in Relation to Brain Morphology : A Prospective Neuroimaging Study in Young Children. *Biological Psychiatry*, 79(12), 971-979. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.024>
- Elkind, D., Hochgerner, H., Aloni, E., Shental, N., & Zeisel, A. (2023). Sex, strain, and lateral differences in brain cytoarchitecture across a large mouse population. *eLife*, 12, e82376. <https://doi.org/10.7554/eLife.82376>
- Endaya, B. (2016). *Detecting Proliferating Tumour Cells for their Molecular Characterisation*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.31375.38565>
- Enes-Marques, S., & Giusti-Paiva, A. (2018). Litter size reduction accentuates maternal care and alters behavioral and physiological phenotypes in rat adult offspring. *The Journal of Physiological Sciences*, 68(6), Article 6. <https://doi.org/10.1007/s12576-018-0594-8>
- Eriksson, J. G., Forsén, T., Tuomilehto, J., Winter, P. D., Osmond, C., & Barker, D. J. P. (1999). Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease : Longitudinal study. *BMJ : British Medical Journal*, 318(7181), 427-431.
- Escartin, C., Galea, E., Lakatos, A., O'Callaghan, J. P., Petzold, G. C., Serrano-Pozo, A., Steinhäuser, C., Volterra, A., Carmignoto, G., Agarwal, A., Allen, N. J., Araque, A., Barbeito, L., Barzilai, A., Bergles, D. E., Bonvento, G., Butt, A. M., Chen, W.-T., Cohen-Salmon, M., ... Verkhratsky, A. (2021). Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nature neuroscience*, 24(3), 312-325. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00783-4>
- Eskelinen, M. H., Ngandu, T., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2009). Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia : A population-based CAIDE study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 16(1), 85-91. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-0920>

F

- Fabianová, K., Babel'ová, J., Fabian, D., Popovičová, A., Martončíková, M., Raček, A., & Račková, E. (2022). Maternal High-Energy Diet during Pregnancy and Lactation Impairs Neurogenesis and Alters the Behavior of Adult Offspring in a Phenotype-Dependent Manner. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5564. <https://doi.org/10.3390/ijms23105564>
- Fagundes, A. T. S., Moura, E. G., Passos, M. C. F., Oliveira, E., Toste, F. P., Bonomo, I. T., Trevenzoli, I. H., Garcia, R. M. G., & Lisboa, P. C. (2007). Maternal low-protein diet during lactation programmes body composition and glucose homeostasis in the adult rat offspring. *The British Journal of Nutrition*, 98(5), 922-928. <https://doi.org/10.1017/S0007114507750924>

Fang, F., Gao, Y., Wang, T., Chen, D., Liu, J., Qian, W., Cheng, J., Gao, R., Wang, J., & Xiao, H. (2016). Insulin signaling disruption in male mice due to perinatal bisphenol A exposure : Role of insulin signaling in the brain. *Toxicology Letters*, 245, 59-67. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.01.007>

Farioli-Vecchioli, S., Ricci, V., & Middei, S. (2022). Adult Hippocampal Neurogenesis in Alzheimer's Disease : An Overview of Human and Animal Studies with Implications for Therapeutic Perspectives Aimed at Memory Recovery. *Neural Plasticity*, 2022, e9959044. <https://doi.org/10.1155/2022/9959044>

Feng, T., Tammineni, P., Agrawal, C., Jeong, Y. Y., & Cai, Q. (2017). Autophagy-mediated Regulation of BACE1 Protein Trafficking and Degradation *. *Journal of Biological Chemistry*, 292(5), 1679-1690. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.766584>

Fernandes, D. J., Spring, S., Roy, A. R., Qiu, L. R., Yee, Y., Nieman, B. J., Lerch, J. P., & Palmert, M. R. (2021). Exposure to maternal high-fat diet induces extensive changes in the brain of adult offspring. *Translational Psychiatry*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01274-1>

Filipello, F., Morini, R., Corradini, I., Zerbi, V., Canzi, A., Michalski, B., Erreni, M., Markicevic, M., Starvaggi-Cucuzza, C., Otero, K., Piccio, L., Cignarella, F., Perrucci, F., Tamborini, M., Genua, M., Rajendran, L., Menna, E., Vetrano, S., Fahnestock, M., ... Matteoli, M. (2018). The Microglial Innate Immune Receptor TREM2 Is Required for Synapse Elimination and Normal Brain Connectivity. *Immunity*, 48(5), 979-991.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.04.016>

Fiock, K. L., Smalley, M. E., Crary, J. F., Pasca, A. M., & Hefti, M. M. (2020). Increased Tau Expression Correlates with Neuronal Maturation in the Developing Human Cerebral Cortex. *eNeuro*, 7(3), ENEURO.0058-20.2020. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0058-20.2020>

Fiorotto, M. L., Burrin, D. G., Perez, M., & Reeds, P. J. (1991). Intake and use of milk nutrients by rat pups suckled in small, medium, or large litters. *The American Journal of Physiology*, 260(6 Pt 2), R1104-1113. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1991.260.6.R1104>

Fisher, D. W., Bennett, D. A., & Dong, H. (2018). Sexual dimorphism in predisposition to Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 70, 308-324. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.04.004>

Flaten, V., Laurent, C., Coelho, J. E., Sandau, U., Batalha, V. L., Burnouf, S., Hamdane, M., Humez, S., Boison, D., Lopes, L. V., Buée, L., & Blum, D. (2014). From epidemiology to pathophysiology : What about caffeine in Alzheimer's disease? *Biochemical Society Transactions*, 42(2), 587-592. <https://doi.org/10.1042/BST20130229>

Flegal, K. M., Carroll, M. D., Kit, B. K., & Ogden, C. L. (2012). Prevalence of Obesity and Trends in the Distribution of Body Mass Index Among US Adults, 1999-2010. *JAMA*, 307(5), 491-497. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.39>

Freeman, H. E., Klein, R. E., Townsend, J. W., & Lechtig, A. (1980). Nutrition and cognitive development among rural Guatemalan children. *American Journal of Public Health*, 70(12), 1277-1285. <https://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.70.12.1277>

Friedrich, M. G., Skora, A., Hancock, S. E., Mitchell, T. W., Else, P. L., & Truscott, R. J. W. (2021). Tau Is Truncated in Five Regions of the Normal Adult Human Brain. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/ijms22073521>

Fujio, K., Sato, M., Uemura, T., Sato, T., Sato-Harada, R., & Harada, A. (2007). 14-3-3 proteins and protein phosphatases are not reduced in tau-deficient mice. *Neuroreport*, 18(10), 1049-1052. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32818b2a0b>

Fusco, S., Spinelli, M., Cocco, S., Ripoli, C., Mastrodonato, A., Natale, F., Rinaudo, M., Livrizzi, G., & Grassi, C. (2019). Maternal insulin resistance multigenerationally impairs synaptic plasticity and memory via gametic mechanisms. *Nature Communications*, 10(1), 4799. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12793-3>

Fuster-Matanzo, A., Gómez de Barreda, E., Dawson, H. N., Vitek, M. P., Avila, J., & Hernández, F. (2009). Function of tau protein in adult newborn neurons—Fuster-Matanzo—2009—FEBS Letters—Wiley Online Library. *FEBS Letters*, 583(18), 3063-3068. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.08.017>

G

Gaillard, R., Durmuş, B., Hofman, A., Mackenbach, J. P., Steegers, E. A. P., & Jaddoe, V. W. V. (2013). Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 21(5), 1046-1055. <https://doi.org/10.1002/oby.20088>

Gale, C. R., & Martyn, C. N. (1996). Breastfeeding, dummy use, and adult intelligence. *Lancet (London, England)*, 347(9008), 1072-1075. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90278-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90278-0)

Gale, S. D., Baxter, L., & Thompson, J. (2016). Greater Memory Impairment in Dementing Females than Males Relative to Sex Matched Healthy Controls. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 38(5), 527-533. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1132298>

Ganguly, J., & Jog, M. (2020). Tauopathy and Movement Disorders—Unveiling the Chameleons and Mimics. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.599384>

Garaschuk, O., & Verkhratsky, A. (2019). GABAergic astrocytes in Alzheimer's disease. *Aging*, 11(6), 1602-1604. <https://doi.org/10.18632/aging.101870>

Gąssowska, M., Baranowska-Bosiacka, I., Moczydłowska, J., Frontczak-Baniewicz, M., Gewartowska, M., Strużyńska, L., Gutowska, I., Chlubek, D., & Adamczyk, A. (2016). Perinatal exposure to lead (Pb) induces ultrastructural and molecular alterations in synapses of rat offspring. *Toxicology*, 373, 13-29. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.10.014>

Gąssowska, M., Baranowska-Bosiacka, I., Moczydłowska, J., Tarnowski, M., Pilutin, A., Gutowska, I., Strużyńska, L., Chlubek, D., & Adamczyk, A. (2016). Perinatal exposure to lead (Pb) promotes Tau phosphorylation in the rat brain in a GSK-3 β and CDK5 dependent manner: Relevance to neurological disorders. *Toxicology*, 347-349, 17-28. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.03.002>

Gatta, E., Mairesse, J., Deruyter, L., Marrocco, J., Van Camp, G., Bouwalerh, H., Lo Guidice, J.-M., Morley-Fletcher, S., Nicoletti, F., & Maccari, S. (2018). Reduced maternal behavior caused by gestational stress is predictive of life span changes in risk-taking behavior and gene expression due to altering of the stress/anti-stress balance. *Neurotoxicology*, 66, 138-149. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.04.005>

Gauvrit, T., Benderradji, H., Buée, L., Blum, D., & Vieau, D. (2022). Early-Life Environment Influence on Late-Onset Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 834661. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.834661>

Gauvrit, T., Benderradji, H., Pelletier, A., Aboulouard, S., Faivre, E., Carvalho, K., Deleau, A., Vallez, E., Launay, A., Bogdanova, A., Besegher, M., Le Gras, S., Tailleux, A., Salzert, M., Buée, L., Delahaye, F., Blum, D., & Vieau, D. (2023). Multi-Omics Data Integration Reveals Sex-Dependent Hippocampal Programming by Maternal High-Fat Diet during Lactation in Adult Mouse Offspring. *Nutrients*, 15(21), 4691. <https://doi.org/10.3390/nu15214691>

Gawlinska, K., Gawlinski, D., Przegalinski, E., & Filip, M. (2019). Maternal high-fat diet during pregnancy and lactation provokes depressive-like behavior and influences the irisin/brain-derived neurotrophic factor axis and inflammatory factors in male and female offspring in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 70(3). <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.3.07>

Gázquez, A., Prieto-Sánchez, M. T., Blanco-Carnero, J. E., Ruíz-Palacios, M., Nieto, A., van Harskamp, D., Oosterink, J. E., Schierbeek, H., van Goudoever, J. B., Demmelmair, H., Koletzko, B., & Larqué, E. (2020). Altered materno-fetal transfer of 13C-polyunsaturated fatty acids in obese pregnant women. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 39(4), 1101-1107. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.04.014>

Geloso, M. C., & D'Ambrosi, N. (2021). Microglial Pruning : Relevance for Synaptic Dysfunction in Multiple Sclerosis and Related Experimental Models. *Cells*, 10(3), 686. <https://doi.org/10.3390/cells10030686>

Gillam-Krakauer, M., & Gowen Jr, C. W. (2023). Birth Asphyxia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430782/>

Giriko, C. Á., Andreoli, C. A., Mennitti, L. V., Hosoume, L. F., Souto, T. D. S., Silva, A. V. da, & Mendes-da-Silva, C. (2013). Delayed physical and neurobehavioral development and increased aggressive and depression-like behaviors in the rat offspring of dams fed a high-fat diet. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 31(8), 731-739. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2013.09.001>

Gittis, A. H., & Brasier, D. J. (2015). Astrocytes tell neurons when to listen up. *Science*, 349(6249), 690-691. <https://doi.org/10.1126/science.aad0678>

Gleason, J. L., Sundaram, R., Mitro, S. D., Hinkle, S. N., Gilman, S. E., Zhang, C., Newman, R. B., Hunt, K. J., Skupski, D. W., Grobman, W. A., Nageotte, M., Robinson, M., Kannan, K., & Grantz, K. L. (2022). Association of Maternal Caffeine Consumption During Pregnancy With Child Growth. *JAMA Network Open*, 5(10), e2239609. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.39609>

- Glendining, K. A., Higgins, M. B. A., Fisher, L. C., & Jasoni, C. L. (2020). Maternal obesity modulates sexually dimorphic epigenetic regulation and expression of leptin receptor in offspring hippocampus. *Brain, Behavior, and Immunity*, 88, 151-160. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.006>
- Goedert, M., Spillantini, M. G., Cairns, N. J., & Crowther, R. A. (1992). Tau proteins of Alzheimer paired helical filaments: Abnormal phosphorylation of all six brain isoforms. *Neuron*, 8(1), 159-168. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(92\)90117-v](https://doi.org/10.1016/0896-6273(92)90117-v)
- Goedert, M., Wischik, C. M., Crowther, R. A., Walker, J. E., & Klug, A. (1988). Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease: Identification as the microtubule-associated protein tau. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(11), 4051-4055. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.11.4051>
- Goldgaber, D., Lerman, M. I., McBride, O. W., Saffiotti, U., & Gajdusek, D. C. (1987). Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science (New York, N.Y.)*, 235(4791), 877-880. <https://doi.org/10.1126/science.3810169>
- Gomez-Castro, F., Zappettini, S., Pressey, J. C., Silva, C. G., Rousseau, M., Gervasi, N., Figueiredo, M., Montmasson, C., Renner, M., Canas, P. M., Gonçalves, F. Q., Alcada-Morais, S., Szabó, E., Rodrigues, R. J., Agostinho, P., Tomé, A. R., Caillol, G., Thoumine, O., Nicol, X., ... Lévi, S. (2021). Convergence of adenosine and GABA signaling for synapse stabilization during development. *Science (New York, N.Y.)*, 374(6568), eabk2055. <https://doi.org/10.1126/science.abk2055>
- Gómez-Isla, T., Hollister, R., West, H., Mui, S., Growdon, J. H., Petersen, R. C., Parisi, J. E., & Hyman, B. T. (1997). Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 41(1), 17-24. <https://doi.org/10.1002/ana.410410106>
- Gómez-Ramos, A., Díaz-Hernández, M., Cuadros, R., Hernández, F., & Avila, J. (2006). Extracellular tau is toxic to neuronal cells. *FEBS Letters*, 580(20), 4842-4850. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.07.078>
- Gondré-Lewis, M. C., Darius, P. J., Wang, H., & Allard, J. S. (2016). Stereological Analyses of Reward System Nuclei in Maternally Deprived/Separated Alcohol Drinking Rats. *Journal of chemical neuroanatomy*, 76(Pt B), 122-132. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2016.02.004>
- Gong, C. X., Singh, T. J., Grundke-Iqbal, I., & Iqbal, K. (1993). Phosphoprotein phosphatase activities in Alzheimer disease brain. *Journal of Neurochemistry*, 61(3), 921-927. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1993.tb03603.x>
- Gong, C.-X., Liu, F., & Iqbal, K. (2016). O-GlcNAcylation: A regulator of tau pathology and neurodegeneration. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(10), 1078-1089. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.011>
- Govindpani, K., Calvo-Flores Guzmán, B., Vinnakota, C., Waldvogel, H. J., Faull, R. L., & Kwakowsky, A. (2017). Towards a Better Understanding of GABAergic Remodeling in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8), 1813. <https://doi.org/10.3390/ijms18081813>

Grady, C. L., Furey, M. L., Pietrini, P., Horwitz, B., & Rapoport, S. I. (2001). Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain*, 124(4), 739-756. <https://doi.org/10.1093/brain/124.4.739>

Graf, A. E., Lallier, S. W., Waidyaratne, G., Thompson, M. D., Tipple, T. E., Hester, M. E., Trask, A. J., & Rogers, L. K. (2016). Maternal high fat diet exposure is associated with increased hepcidin levels, decreased myelination, and neurobehavioral changes in male offspring. *Brain, behavior, and immunity*, 58, 369-378. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.08.005>

Grantham-McGregor, S. M., Powell, C. A., Walker, S. P., & Himes, J. H. (1991). Nutritional supplementation, psychosocial stimulation, and mental development of stunted children: The Jamaican Study. *Lancet (London, England)*, 338(8758), 1-5. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90001-6](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90001-6)

Gratuze, M., Joly-Amado, A., Vieau, D., Buée, L., & Blum, D. (2018). Mutual Relationship between Tau and Central Insulin Signalling: Consequences for AD and Tauopathies? *Neuroendocrinology*, 107(2), 181-195. <https://doi.org/10.1159/000487641>

Grigoletti-Lima, G. B., Lopes, M. G., Franco, A. T. B., Damico, A. M., Boer, P. A., & Rocha Gontijo, J. A. (2022). Severe Gestational Low-Protein Intake Impacts Hippocampal Cellularity, Tau, and Amyloid- β Levels, and Memory Performance in Male Adult Offspring: An Alzheimer-Simile Disease Model? *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 6(1), 17-30. <https://doi.org/10.3233/ADR-210297>

Grohs, M. N., Reynolds, J. E., Liu, J., Martin, J. W., Pollock, T., Lebel, C., Dewey, D., Kaplan, B. J., Field, C. J., Dewey, D., Bell, R. C., Bernier, F. P., Cantell, M., Casey, L. M., Eliasziw, M., Farmer, A., Gagnon, L., Giesbrecht, G. F., Goonewardene, L., ... the APrON Study Team. (2019). Prenatal maternal and childhood bisphenol a exposure and brain structure and behavior of young children. *Environmental Health*, 18(1), 85. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0528-9>

Grota, L. J., & Ader, R. (1969). Continuous recording of maternal behaviour in *Rattus norvegicus*. *Animal Behaviour*, 17(4), 722-729. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(69\)80019-9](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(69)80019-9)

Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Quinlan, M., Tung, Y. C., Zaidi, M. S., & Wisniewski, H. M. (1986). Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *The Journal of Biological Chemistry*, 261(13), 6084-6089.

Guerreiro, R., Brás, J., & Hardy, J. (2013). SnapShot: Genetics of Alzheimer's disease. *Cell*, 155(4), 968-968.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.037>

Guerreiro, R., Wojtas, A., Bras, J., Carrasquillo, M., Rogaeva, E., Majounie, E., Cruchaga, C., Sassi, C., Kauwe, J. S. K., Younkin, S., Hazrati, L., Collinge, J., Pocock, J., Lashley, T., Williams, J., Lambert, J.-C., Amouyel, P., Goate, A., Rademakers, R., ... Alzheimer Genetic Analysis Group. (2013). TREM2 variants in Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 368(2), 117-127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211851>

Guerrero-Muñoz, M. J., Gerson, J., & Castillo-Carranza, D. L. (2015). Tau Oligomers: The Toxic Player at Synapses in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2015.00464>

Guillemaud, O., Ceyzériat, K., Saint-Georges, T., Cambon, K., Petit, F., Ben Haim, L., Carrillo-de Sauvage, M.-A., Guillermier, M., Bernier, S., Hérard, A.-S., Joséphine, C., Bémelmans, A. P., Brouillet, E., Hantraye, P., Bonvento, G., & Escartin, C. (2020). Complex roles for reactive astrocytes in the triple transgenic mouse model of Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, 90, 135-146. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.02.010>

Gustavsson, A., Norton, N., Fast, T., Frölich, L., Georges, J., Holzapfel, D., Kirabali, T., Krolak-Salmon, P., Rossini, P. M., Ferretti, M. T., Lanman, L., Chadha, A. S., & van der Flier, W. M. (2023). Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's & Dementia*, 19(2), 658-670. <https://doi.org/10.1002/alz.12694>

H

Habbout, A., Li, N., Rochette, L., & Vergely, C. (2013). Postnatal Overfeeding in Rodents by Litter Size Reduction Induces Major Short- and Long-Term Pathophysiological Consequences. *The Journal of Nutrition*, 143(5), 553-562. <https://doi.org/10.3945/jn.112.172825>

Habermehl, T. L., Underwood, K. B., Welch, K. D., Gawrys, S. P., Parkinson, K. C., Schneider, A., Masternak, M. M., & Mason, J. B. (2022). Aging-associated changes in motor function are ovarian somatic tissue-dependent, but germ cell and estradiol independent in post-reproductive female mice exposed to young ovarian tissue. *GeroScience*, 44(4), 2157-2169. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00549-9>

Habib, N., McCabe, C., Medina, S., Varshavsky, M., Kitsberg, D., Dvir-Szternfeld, R., Green, G., Dionne, D., Nguyen, L., Marshall, J. L., Chen, F., Zhang, F., Kaplan, T., Regev, A., & Schwartz, M. (2020). Disease-associated astrocytes in Alzheimer's disease and aging. *Nature Neuroscience*, 23(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0624-8>

Hafner, A.-S., Donlin-Asp, P. G., Leitch, B., Herzog, E., & Schuman, E. M. (2019). Local protein synthesis is a ubiquitous feature of neuronal pre- and postsynaptic compartments. *Science (New York, N.Y.)*, 364(6441), eaau3644. <https://doi.org/10.1126/science.aau3644>

Hahn, P. (1984). Effect of litter size on plasma cholesterol and insulin and some liver and adipose tissue enzymes in adult rodents. *The Journal of Nutrition*, 114(7), 1231-1234. <https://doi.org/10.1093/jn/114.7.1231>

Haider, S., & Pal, R. (2013). Integrated Analysis of Transcriptomic and Proteomic Data. *Current Genomics*, 14(2), 91-110. <https://doi.org/10.2174/1389202911314020003>

Hales, C. N., & Barker, D. J. (1992). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus : The thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 35(7), 595-601. <https://doi.org/10.1007/BF00400248>

Hales, C. N., Barker, D. J., Clark, P. M., Cox, L. J., Fall, C., Osmond, C., & Winter, P. D. (1991). Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 303(6809), 1019-1022. <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6809.1019>

Hales, C. N., & Barker, D. J. P. (2001). The thrifty phenotype hypothesis : Type 2 diabetes. *British Medical Bulletin*, 60(1), 5-20. <https://doi.org/10.1093/bmb/60.1.5>

Hamdane, M., Derisbourg, M., leghay, C., Chiappetta, G., Verdier, Y., Vinh, J., Blum, D., & Buée, L. (2017). *New Tau species* (Brevet EP17305355.4).

Hammond, J. (1934). The Fertilisation of Rabbit Ova in Relation to Time : A Method of Controlling the Litter Size, the Duration of Pregnancy and the Weight of the Young at Birth. *Journal of Experimental Biology*, 11(2), 140-161. <https://doi.org/10.1242/jeb.11.2.140>

Hampel, H., Hardy, J., Blennow, K., Chen, C., Perry, G., Kim, S. H., Villemagne, V. L., Aisen, P., Vendruscolo, M., Iwatsubo, T., Masters, C. L., Cho, M., Lannfelt, L., Cummings, J. L., & Vergallo, A. (2021). The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Molecular Psychiatry*, 26(10), Article 10. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01249-0>

Hampel, H., Vassar, R., Strooper, B. D., Hardy, J., Willem, M., Singh, N., Zhou, J., Yan, R., Vanmechelen, E., Vos, A. D., Nisticò, R., Corbo, M., Imbimbo, B. P., Streffer, J., Voytyuk, I., Timmers, M., Monfared, A. A. T., Irizarry, M., Albala, B., ... Vergallo, A. (2021). The β -Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*, 89(8), 745-756. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.02.001>

Han, H., Cho, J.-W., Lee, S., Yun, A., Kim, H., Bae, D., Yang, S., Kim, C. Y., Lee, M., Kim, E., Lee, S., Kang, B., Jeong, D., Kim, Y., Jeon, H.-N., Jung, H., Nam, S., Chung, M., Kim, J.-H., & Lee, I. (2018). TRRUST v2 : An expanded reference database of human and mouse transcriptional regulatory interactions. *Nucleic Acids Research*, 46(D1), D380-D386. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1013>

Hanger, D. P., Hughes, K., Woodgett, J. R., Brion, J. P., & Anderton, B. H. (1992). Glycogen synthase kinase-3 induces Alzheimer's disease-like phosphorylation of tau : Generation of paired helical filament epitopes and neuronal localisation of the kinase. *Neuroscience Letters*, 147(1), 58-62. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(92\)90774-2](https://doi.org/10.1016/0304-3940(92)90774-2)

Haq, S. U., Bhat, U. A., & Kumar, A. (2021). Prenatal stress effects on offspring brain and behavior : Mediators, alterations and dysregulated epigenetic mechanisms. *Journal of Biosciences*, 46, 34. <https://doi.org/10.1007/s12038-021-00153-7>

Harada, A., Oguchi, K., Okabe, S., Kuno, J., Terada, S., Ohshima, T., Sato-Yoshitake, R., Takei, Y., Noda, T., & Hirokawa, N. (1994). Altered microtubule organization in small-calibre axons of mice lacking tau protein. *Nature*, 369(6480), 488-491. <https://doi.org/10.1038/369488a0>

Harada, K., Kamiya, T., & Tsuboi, T. (2016). Gliotransmitter Release from Astrocytes : Functional, Developmental, and Pathological Implications in the Brain. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 499. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00499>

Hasebe, K., Kendig, M. D., & Morris, M. J. (2021). Mechanisms Underlying the Cognitive and Behavioural Effects of Maternal Obesity. *Nutrients*, 13(1), 240. <https://doi.org/10.3390/nu13010240>

Hatanaka, Y., Wada, K., & Kabuta, T. (2016). Maternal high-fat diet leads to persistent synaptic instability in mouse offspring via oxidative stress during lactation. *Neurochemistry International*, 97, 99-108. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.03.008>

Hawkes, C. A., Gentleman, S. M., Nicoll, J. A., & Carare, R. O. (2015). Prenatal high-fat diet alters the cerebrovasculature and clearance of β -amyloid in adult offspring. *The Journal of Pathology*, 235(4), 619-631. <https://doi.org/10.1002/path.4468>

- Hayes, L., An, K., Carloni, E., Li, F., Vincent, E., Trippaers, C., Paranjpe, M., Dolen, G., Goff, L., Ramos, A., Kano, S., & Sawa, A. (2022). Prenatal immune stress blunts microglia reactivity, impairing neurocircuitry. *Nature*, 610, 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05274-z>
- Heber, S., Herms, J., Gajic, V., Hainfellner, J., Aguzzi, A., Rülcke, T., Kretschmar, H., von Koch, C., Sisodia, S., Tremml, P., Lipp, H.-P., Wolfer, D. P., & Müller, U. (2000). Mice with Combined Gene Knock-Outs Reveal Essential and Partially Redundant Functions of Amyloid Precursor Protein Family Members. *The Journal of Neuroscience*, 20(21), 7951-7963. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-21-07951.2000>
- Hefti, M. M., Farrell, K., Kim, S., Bowles, K. R., Fowkes, M. E., Raj, T., & Crary, J. F. (2018). High-resolution temporal and regional mapping of MAPT expression and splicing in human brain development. *PLoS ONE*, 13(4), e0195771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195771>
- Hefti, M. M., Kim, S., Bell, A. J., Betters, R. K., Fiock, K. L., Iida, M. A., Smalley, M. E., Farrell, K., Fowkes, M. E., & Crary, J. F. (2019). Tau Phosphorylation and Aggregation in the Developing Human Brain. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 78(10), 930-938. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz073>
- Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., Jacobs, A. H., Wyss-Coray, T., Vitorica, J., Ransohoff, R. M., Herrup, K., Frautschy, S. A., Finsen, B., Brown, G. C., Verkhratsky, A., Yamanaka, K., Koistinaho, J., Latz, E., Halle, A., ... Kummer, M. P. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *The Lancet. Neurology*, 14(4), 388-405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5)
- Hernández, F., Merchán-Rubira, J., Vallés-Saiz, L., Rodríguez-Matellán, A., & Avila, J. (2020). Differences Between Human and Murine Tau at the N-terminal End. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00011>
- Hick, M., Herrmann, U., Weyer, S. W., Mallm, J.-P., Tschäpe, J.-A., Borgers, M., Mercken, M., Roth, F. C., Draguhn, A., Slomianka, L., Wolfer, D. P., Korte, M., & Müller, U. C. (2015). Acute function of secreted amyloid precursor protein fragment APPs α in synaptic plasticity. *Acta Neuropathologica*, 129(1), 21-37. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1368-x>
- Hirrlinger, P. G., Scheller, A., Braun, C., Quintela-Schneider, M., Fuss, B., Hirrlinger, J., & Kirchhoff, F. (2005). Expression of reef coral fluorescent proteins in the central nervous system of transgenic mice. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 30(3), 291-303. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2005.08.011>
- Hoefer, C., & Hardy, M. C. (1929). Later development of breast fed and artificially fed infants. *Journal of the American Medical Association*, 92, 615-619. <https://doi.org/10.1001/jama.1929.02700340015006>
- Hoeijmakers, L., Ruigrok, S. R., Amelianchik, A., Ivan, D., van Dam, A.-M., Lucassen, P. J., & Korosi, A. (2017). Early-life stress lastingly alters the neuroinflammatory response to amyloid pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Brain, Behavior, and Immunity*, 63, 160-175. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.023>
- Hohman, T. J., Dumitrescu, L., Barnes, L. L., Thambisetty, M., Beecham, G., Kunkle, B., Gifford, K. A., Bush, W. S., Chibnik, L. B., Mukherjee, S., De Jager, P. L., Kukull, W., Crane, P. K., Resnick, S. M., Keene,

- C. D., Montine, T. J., Schellenberg, G. D., Haines, J. L., Zetterberg, H., ... Jefferson, A. L. (2018). Sex-Specific Association of Apolipoprotein E With Cerebrospinal Fluid Levels of Tau. *JAMA Neurology*, 75(8), 989-998. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0821>
- Hollands, C., Tobin, M. K., Hsu, M., Musaraca, K., Yu, T.-S., Mishra, R., Kernie, S. G., & Lazarov, O. (2017). Depletion of adult neurogenesis exacerbates cognitive deficits in Alzheimer's disease by compromising hippocampal inhibition. *Molecular Neurodegeneration*, 12(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s13024-017-0207-7>
- Hong, S., Beja-Glasser, V. F., Nfonoyim, B. M., Frouin, A., Li, S., Ramakrishnan, S., Merry, K. M., Shi, Q., Rosenthal, A., Barres, B. A., Lemere, C. A., Selkoe, D. J., & Stevens, B. (2016). Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science (New York, N.Y.)*, 352(6286), 712-716. <https://doi.org/10.1126/science.aad8373>
- Hopp, S. C., Lin, Y., Oakley, D., Roe, A. D., DeVos, S. L., Hanlon, D., & Hyman, B. T. (2018). The role of microglia in processing and spreading of bioactive tau seeds in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), 269. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1309-z>
- Horgusluoglu, E., Nudelman, K., Nho, K., & Saykin, A. J. (2017). Adult neurogenesis and neurodegenerative diseases : A systems biology perspective. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 174(1), 93-112. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32429>
- Horiguchi, T., Uryu, K., Giasson, B. I., Ischiropoulos, H., Lightfoot, R., Bellmann, C., Richter-Landsberg, C., Lee, V. M.-Y., & Trojanowski, J. Q. (2003). Nitration of Tau Protein Is Linked to Neurodegeneration in Tauopathies. *The American Journal of Pathology*, 163(3), 1021-1031.
- Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S. G., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews. Neurology*, 15(10), 565-581. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7>
- Hou, Y., Wei, W., Li, G., & Sang, N. (2022). Prenatal PM2.5 exposure contributes to neuronal tau lesion in male offspring mice through mitochondrial dysfunction-mediated insulin resistance. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 246, 114151. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114151>
- Houben, S., Leroy, K., Ando, K., Yilmaz, Z., Widomski, C., Buée, L., & Brion, J.-P. (2019). Genetic ablation of tau in postnatal neurons rescues decreased adult hippocampal neurogenesis in a tauopathy model. *Neurobiology of Disease*, 127, 131-141. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.02.021>
- Hsiao, K., Chapman, P., Nilsen, S., Eckman, C., Harigaya, Y., Younkin, S., Yang, F., & Cole, G. (1996). Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science (New York, N.Y.)*, 274(5284), 99-102. <https://doi.org/10.1126/science.274.5284.99>
- Hsu, C.-N., Hou, C.-Y., Lee, C.-T., Chan, J. Y. H., & Tain, Y.-L. (2019). The Interplay between Maternal and Post-Weaning High-Fat Diet and Gut Microbiota in the Developmental Programming of Hypertension. *Nutrients*, 11(9), 1982. <https://doi.org/10.3390/nu11091982>

Hu, X., An, J., Ge, Q., Sun, M., Zhang, Z., Cai, Z., Tan, R., Ma, T., & Lu, H. (2022). Maternal High-Fat Diet Reduces Type-2 Neural Stem Cells and Promotes Premature Neuronal Differentiation during Early Postnatal Development. *Nutrients*, 14(14), 2813. <https://doi.org/10.3390/nu14142813>

Huang, H.-M., Wu, C.-W., Chen, I.-C., Lee, Y.-C., Huang, Y.-S., Hung, C.-Y., & Wu, K. L. H. (2021). Maternal high-fructose diet induced early-onset retinopathy via the suppression of synaptic plasticity mediated by mitochondrial dysfunction. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 320(6), E1173-E1182. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00001.2021>

Huberman, M., Shalit, F., Roth-Deri, I., Gutman, B., Brodie, C., Kott, E., & Sredni, B. (1994). Correlation of cytokine secretion by mononuclear cells of Alzheimer patients and their disease stage. *Journal of Neuroimmunology*, 52(2), 147-152. [https://doi.org/10.1016/0165-5728\(94\)90108-2](https://doi.org/10.1016/0165-5728(94)90108-2)

Hui, J., Feng, G., Zheng, C., Jin, H., & Jia, N. (2017). Maternal separation exacerbates Alzheimer's disease-like behavioral and pathological changes in adult APPswe/PS1dE9 mice. *Behavioural Brain Research*, 318, 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.10.030>

Hulshof, L. A., Frajmund, L. A., van Nuijs, D., van der Heijden, D. C. N., Middeldorp, J., & Hol, E. M. (2022). Both male and female APPswe/PSEN1dE9 mice are impaired in spatial memory and cognitive flexibility at 9 months of age. *Neurobiology of Aging*, 113, 28-38. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.12.009>

Huseby, C. J., Hoffman, C. N., Cooper, G. L., Cocuron, J.-C., Alonso, A. P., Thomas, S. N., Yang, A. J., & Kuret, J. (2019). Quantification of Tau Protein Lysine Methylation in Aging and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 71(3), 979-991. <https://doi.org/10.3233/JAD-190604>

Huynh-Thu, V. A., Irrthum, A., Wehenkel, L., & Geurts, P. (2010). Inferring regulatory networks from expression data using tree-based methods. *PloS One*, 5(9), e12776. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012776>

I

Iliff, J. J., Chen, M. J., Plog, B. A., Zeppenfeld, D. M., Soltero, M., Yang, L., Singh, I., Deane, R., & Nedergaard, M. (2014). Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(49), 16180-16193. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014>

Iliff, J. J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B. A., Peng, W., Gundersen, G. A., Benveniste, H., Vates, G. E., Deane, R., Goldman, S. A., Nagelhus, E. A., & Nedergaard, M. (2012). A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Science Translational Medicine*, 4(147), 147ra111. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>

Innis, S. M. (2007). Dietary (n-3) Fatty Acids and Brain Development¹². *The Journal of Nutrition*, 137(4), 855-859. <https://doi.org/10.1093/jn/137.4.855>

Innis, S. M. (2014). Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants¹²³. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99(3), 734S-741S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.072595>

Iso-Markku, P., Kujala, U. M., Knittle, K., Polet, J., Vuoksima, E., & Waller, K. (2022). Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease : Systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. *British Journal of Sports Medicine*, 56(12), 701-709. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104981>

Ittner, L. M., Fath, T., Ke, Y. D., Bi, M., van Eersel, J., Li, K. M., Gunning, P., & Götz, J. (2008). Parkinsonism and impaired axonal transport in a mouse model of frontotemporal dementia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(41), 15997-16002. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808084105>

Ittner, L. M., Ke, Y. D., Delerue, F., Bi, M., Gladbach, A., van Eersel, J., Wölfling, H., Chieng, B. C., Christie, M. J., Napier, I. A., Eckert, A., Staufenbiel, M., Hardeman, E., & Götz, J. (2010). Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Cell*, 142(3), 387-397. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.036>

Iwata, N., Tsubuki, S., Takaki, Y., Shirotani, K., Lu, B., Gerard, N. P., Gerard, C., Hama, E., Lee, H. J., & Saido, T. C. (2001). Metabolic regulation of brain Abeta by neprilysin. *Science (New York, N.Y.)*, 292(5521), 1550-1552. <https://doi.org/10.1126/science.1059946>

J

Jacob, C. P., Koutsilieri, E., Bartl, J., Neuen-Jacob, E., Arzberger, T., Zander, N., Ravid, R., Roggendorf, W., Riederer, P., & Grünblatt, E. (2007). Alterations in expression of glutamatergic transporters and receptors in sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 11(1), 97-116. <https://doi.org/10.3233/jad-2007-11113>

Jankowsky, J. L., Fadale, D. J., Anderson, J., Xu, G. M., Gonzales, V., Jenkins, N. A., Copeland, N. G., Lee, M. K., Younkin, L. H., Wagner, S. L., Younkin, S. G., & Borchelt, D. R. (2004). Mutant presenilins specifically elevate the levels of the 42 residue beta-amyloid peptide in vivo : Evidence for augmentation of a 42-specific gamma secretase. *Human Molecular Genetics*, 13(2), 159-170. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh019>

Jankowsky, J. L., Slunt, H. H., Ratovitski, T., Jenkins, N. A., Copeland, N. G., & Borchelt, D. R. (2001). Co-expression of multiple transgenes in mouse CNS : A comparison of strategies. *Biomolecular Engineering*, 17(6), 157-165. [https://doi.org/10.1016/S1389-0344\(01\)00067-3](https://doi.org/10.1016/S1389-0344(01)00067-3)

Janthakhin, Y., Rincel, M., Costa, A.-M., Darnaudéry, M., & Ferreira, G. (2017). Maternal high-fat diet leads to hippocampal and amygdala dendritic remodeling in adult male offspring. *Psychoneuroendocrinology*, 83, 49-57. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.003>

Jeganathan, S., von Bergen, M., Brutlach, H., Steinhoff, H.-J., & Mandelkow, E. (2006). Global hairpin folding of tau in solution. *Biochemistry*, 45(7), 2283-2293. <https://doi.org/10.1021/bi0521543>

Jhou, J.-F., & Tai, H.-C. (2017). The Study of Postmortem Human Synaptosomes for Understanding Alzheimer's Disease and Other Neurological Disorders : A Review. *Neurology and Therapy*, 6(1), 57-68. <https://doi.org/10.1007/s40120-017-0070-z>

Jia, R.-X., Liang, J.-H., Xu, Y., & Wang, Y.-Q. (2019). Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease : A meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 19(1), 181. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1175-2>

Jicha, G. A., Weaver, C., Lane, E., Vianna, C., Kress, Y., Rockwood, J., & Davies, P. (1999). cAMP-dependent protein kinase phosphorylations on tau in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 19(17), 7486-7494. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-17-07486.1999>

Jo, S., Yarishkin, O., Hwang, Y. J., Chun, Y. E., Park, M., Woo, D. H., Bae, J. Y., Kim, T., Lee, J., Chun, H., Park, H. J., Lee, D. Y., Hong, J., Kim, H. Y., Oh, S. J., Park, S. J., Lee, H., Yoon, B. E., Kim, Y., ... Lee, C. J. (2014). GABA from reactive astrocytes impairs memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, 20(8), 886-896. <https://doi.org/10.1038/nm.3639>

Johnson, E. C. B., Carter, E. K., Dammer, E. B., Duong, D. M., Gerasimov, E. S., Liu, Y., Liu, J., Betarbet, R., Ping, L., Yin, L., Serrano, G. E., Beach, T. G., Peng, J., De Jager, P. L., Haroutunian, V., Zhang, B., Gaiteri, C., Bennett, D. A., Gearing, M., ... Seyfried, N. T. (2022). Large-scale deep multi-layer analysis of Alzheimer's disease brain reveals strong proteomic disease-related changes not observed at the RNA level. *Nature Neuroscience*, 25(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00999-y>

Johnson, S. A., Javurek, A. B., Painter, M. S., Murphy, C. R., Conard, C. M., Gant, K. L., Howald, E. C., Eilersieck, M. R., Wiedmeyer, C. E., Vieira-Potter, V. J., & Rosenfeld, C. S. (2017). Effects of a maternal high-fat diet on offspring behavioral and metabolic parameters in a rodent model. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 8(1), 75-88. <https://doi.org/10.1017/S2040174416000490>

Johnson, W., Pereira, S. M. P., Costa, S., Baker, J. L., & Norris, T. (2023). The associations of maternal and paternal obesity with latent patterns of offspring BMI development between 7 and 17 years of age : Pooled analyses of cohorts born in 1958 and 2001 in the United Kingdom. *International Journal of Obesity*, 47(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01237-6>

K

Kacířová, M., Železná, B., Blažková, M., Holubová, M., Popelová, A., Kuneš, J., Šedivá, B., & Maletínská, L. (2021). Aging and high-fat diet feeding lead to peripheral insulin resistance and sex-dependent changes in brain of mouse model of tau pathology THY-Tau22. *Journal of Neuroinflammation*, 18(1), 141. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02190-3>

Kaloo, G., Wellenius, G. A., McCandless, L., Calafat, A. M., Sjodin, A., Romano, M. E., Karagas, M. R., Chen, A., Yolton, K., Lanphear, B. P., & Braun, J. M. (2020). Exposures to chemical mixtures during pregnancy and neonatal outcomes : The HOME study. *Environment International*, 134, 105219. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105219>

- Kamphuis, W., Mamber, C., Moeton, M., Kooijman, L., Sluijs, J. A., Jansen, A. H. P., Verveer, M., de Groot, L. R., Smith, V. D., Rangarajan, S., Rodríguez, J. J., Orre, M., & Hol, E. M. (2012). GFAP isoforms in adult mouse brain with a focus on neurogenic astrocytes and reactive astrogliosis in mouse models of Alzheimer disease. *PloS One*, 7(8), e42823. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042823>
- Kang, J., Lemaire, H. G., Unterbeck, A., Salbaum, J. M., Masters, C. L., Grzeschik, K. H., Multhaup, G., Beyreuther, K., & Müller-Hill, B. (1987). The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*, 325(6106), 733-736. <https://doi.org/10.1038/325733a0>
- Kang, S. S., Kurti, A., Fair, D. A., & Fryer, J. D. (2014). Dietary intervention rescues maternal obesity induced behavior deficits and neuroinflammation in offspring. *Journal of Neuroinflammation*, 11(1), 156. <https://doi.org/10.1186/s12974-014-0156-9>
- Karch, C. M., & Goate, A. M. (2015). Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological Psychiatry*, 77(1), 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.006>
- Ke, Y. D., Suchowerska, A. K., van der Hoven, J., De Silva, D. M., Wu, C. W., van Eersel, J., Ittner, A., & Ittner, L. M. (2012). Lessons from Tau-Deficient Mice. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2012, 873270. <https://doi.org/10.1155/2012/873270>
- Kennedy, M. B. (2016). Synaptic Signaling in Learning and Memory. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(2), a016824. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016824>
- Kepp, K. P., Robakis, N. K., Høilund-Carlsen, P. F., Sensi, S. L., & Vissel, B. (2023). The amyloid cascade hypothesis: An updated critical review. *Brain*, 146(10), 3969-3990. <https://doi.org/10.1093/brain/awad159>
- Kermack, W. O., McKendrick, A. G., & McKinlay, P. L. (1934). Death-rates in Great Britain and Sweden: Expression of Specific Mortality Rates as Products of Two Factors, and some Consequences thereof. *The Journal of Hygiene*, 34(4), 433-457. <https://doi.org/10.1017/S0022172400043230>
- Khan, Y., & Bhutta, Z. A. (2010). Nutritional deficiencies in the developing world : Current status and opportunities for intervention. *Pediatric Clinics of North America*, 57(6), 1409-1441. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2010.09.016>
- Kharas, H., McArthur, J. W., & Von Braun, J. (2017). An evidence-based approach to ending rural hunger. *Economics*, 11(1), 20170026. <https://doi.org/10.5018/economics-ejournal.ja.2017-26>
- Kidd, M. (1963). Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. *Nature*, 197, 192-193. <https://doi.org/10.1038/197192b0>
- Kimura, T., Ishiguro, K., & Hisanaga, S. (2014). Physiological and pathological phosphorylation of tau by Cdk5. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 7, 65. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2014.00065>

King, J. V., Liang, W. G., Scherpelz, K. P., Schilling, A. B., Meredith, S. C., & Tang, W.-J. (2014). Molecular basis of substrate recognition and degradation by human presequence protease. *Structure (London, England: 1993)*, 22(7), 996-1007. <https://doi.org/10.1016/j.str.2014.05.003>

Kobayashi, S., Tanaka, T., Soeda, Y., Almeida, O. F. X., & Takashima, A. (2017). Local Somatodendritic Translation and Hyperphosphorylation of Tau Protein Triggered by AMPA and NMDA Receptor Stimulation. *EBioMedicine*, 20, 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.012>

Koch, G., Di Lorenzo, F., Del Olmo, M. F., Bonní, S., Ponzio, V., Caltagirone, C., Bozzali, M., & Martorana, A. (2016). Reversal of LTP-Like Cortical Plasticity in Alzheimer's Disease Patients with Tau-Related Faster Clinical Progression. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 50(2), 605-616. <https://doi.org/10.3233/JAD-150813>

Komuro, Y., Xu, G., Bhaskar, K., & Lamb, B. T. (2015). Human tau expression reduces adult neurogenesis in a mouse model of tauopathy. *Neurobiology of Aging*, 36(6), 2034-2042. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.002>

Korotkevich, G., Sukhov, V., Budin, N., Shpak, B., Artyomov, M. N., & Sergushichev, A. (2021). *Fast gene set enrichment analysis* (p. 060012). bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/060012>

Kotah, J. M., Kater, M. S. J., Brosens, N., Lesuis, S. L., Tandari, R., Blok, T. M., Marchetto, L., Yusaf, E., Koopmans, F. T. W., Smit, A. B., Lucassen, P. J., Krugers, H. J., Verheijen, M. H. G., & Korosi, A. (2023). Early-life stress and amyloidosis in mice share pathogenic pathways involving synaptic mitochondria and lipid metabolism. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. <https://doi.org/10.1002/alz.13569>

Kozareva, D. A., Cryan, J. F., & Nolan, Y. M. (2019). Born this way : Hippocampal neurogenesis across the lifespan. *Aging Cell*, 18(5), e13007. <https://doi.org/10.1111/accel.13007>

Kuchibhotla, K. V., Wegmann, S., Kopeikina, K. J., Hawkes, J., Rudinskiy, N., Andermann, M. L., Spires-Jones, T. L., Bacskai, B. J., & Hyman, B. T. (2014). Neurofibrillary tangle-bearing neurons are functionally integrated in cortical circuits in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(1), 510-514. <https://doi.org/10.1073/pnas.1318807111>

Kuhn, P.-H., Wang, H., Dislich, B., Colombo, A., Zeitschel, U., Ellwart, J. W., Kremmer, E., Roßner, S., & Lichtenthaler, S. F. (2010). ADAM10 is the physiologically relevant, constitutive α -secretase of the amyloid precursor protein in primary neurons. *The EMBO Journal*, 29(17), 3020-3032. <https://doi.org/10.1038/emboj.2010.167>

Kundakovic, M., & Jaric, I. (2017). The Epigenetic Link between Prenatal Adverse Environments and Neurodevelopmental Disorders. *Genes*, 8(3), 104. <https://doi.org/10.3390/genes8030104>

L

La Maestra, S., Kisby, G. E., Micale, R. T., Johnson, J., Kow, Y. W., Bao, G., Sheppard, C., Stanfield, S., Tran, H., Woltjer, R. L., D'Agostini, F., Steele, V. E., & De Flora, S. (2011). Cigarette Smoke Induces DNA Damage and Alters Base-Excision Repair and Tau Levels in the Brain of Neonatal Mice. *Toxicological Sciences*, 123(2), 471-479. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr187>

- Lacal, I., & Ventura, R. (2018). Epigenetic Inheritance : Concepts, Mechanisms and Perspectives. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 292. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00292>
- Lakshmy, R. (2013). Metabolic syndrome: Role of maternal undernutrition and fetal programming. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 14(3), 229-240. <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9266-4>
- Lasagna-Reeves, C. A., Castillo-Carranza, D. L., Sengupta, U., Clos, A. L., Jackson, G. R., & Kayed, R. (2011). Tau oligomers impair memory and induce synaptic and mitochondrial dysfunction in wild-type mice. *Molecular Neurodegeneration*, 6, 39. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-6-39>
- Lasagna-Reeves, C. A., Castillo-Carranza, D. L., Sengupta, U., Sarmiento, J., Troncoso, J., Jackson, G. R., & Kayed, R. (2012). Identification of oligomers at early stages of tau aggregation in Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*, 26(5), 1946-1959. <https://doi.org/10.1096/fj.11-199851>
- Laurent, C., Dorothée, G., Hunot, S., Martin, E., Monnet, Y., Duchamp, M., Dong, Y., Légeron, F.-P., Leboucher, A., Burnouf, S., Faivre, E., Carvalho, K., Caillierez, R., Zommer, N., Demeyer, D., Jouy, N., Sazdovitch, V., Schraen-Maschke, S., Delarasse, C., ... Blum, D. (2017). Hippocampal T cell infiltration promotes neuroinflammation and cognitive decline in a mouse model of tauopathy. *Brain: A Journal of Neurology*, 140(1), 184-200. <https://doi.org/10.1093/brain/aww270>
- Laurent, C., Eddarkaoui, S., Derisbourg, M., Leboucher, A., Demeyer, D., Carrier, S., Schneider, M., Hamdane, M., Müller, C. E., Buée, L., & Blum, D. (2014). Beneficial effects of caffeine in a transgenic model of Alzheimer's disease-like tau pathology. *Neurobiology of Aging*, 35(9), 2079-2090. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.027>
- Lauretti, E., Dincer, O., & Praticò, D. (2020). Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1867(5), 118664. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118664>
- Leboucher, A., Ahmed, T., Caron, E., Tailleux, A., Raison, S., Joly-Amado, A., Marciniak, E., Carvalho, K., Hamdane, M., Bantubungi, K., Lancel, S., Eddarkaoui, S., Caillierez, R., Vallez, E., Staels, B., Vieau, D., Balschun, D., Buee, L., & Blum, D. (2019). Brain insulin response and peripheral metabolic changes in a Tau transgenic mouse model. *Neurobiology of Disease*, 125, 14-22. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.01.008>
- Lecoutre, S., Montel, V., Vallez, E., Pourpe, C., Delmont, A., Eury, E., Verbanck, M., Dickes-Coopman, A., Daubersies, P., Lesage, J., Laborie, C., Tailleux, A., Staels, B., Froguel, P., Breton, C., & Vieau, D. (2019). Transcription profiling in the liver of undernourished male rat offspring reveals altered lipid metabolism pathways and predisposition to hepatic steatosis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 317(6), 1094-1107. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00291.2019>
- Lecoutre, S., Oger, F., Pourpe, C., Butruille, L., Marousez, L., Dickes-Coopman, A., Laborie, C., Guinez, C., Lesage, J., Vieau, D., Junien, C., Eberlé, D., Gabory, A., Eeckhoutte, J., & Breton, C. (2017). Maternal obesity programs increased leptin gene expression in rat male offspring via epigenetic modifications in a depot-specific manner. *Molecular Metabolism*, 6(8), 922-930. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.05.010>

- Lecoutre, S., Pourpe, C., Butruille, L., Marousez, L., Laborie, C., Guinez, C., Lesage, J., Vieau, D., Eeckhoutte, J., Gabory, A., Oger, F., Eberlé, D., & Breton, C. (2018). Reduced PPAR γ 2 expression in adipose tissue of male rat offspring from obese dams is associated with epigenetic modifications. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 32(5), 2768-2778. <https://doi.org/10.1096/fj.201700997R>
- Lee, G., Newman, S. T., Gard, D. L., Band, H., & Panchamoorthy, G. (1998). Tau interacts with src-family non-receptor tyrosine kinases. *Journal of Cell Science*, 111 (Pt 21), 3167-3177. <https://doi.org/10.1242/jcs.111.21.3167>
- Lee, G., Thangavel, R., Sharma, V. M., Litersky, J. M., Bhaskar, K., Fang, S. M., Do, L. H., Andreadis, A., Van Hoesen, G., & Ksiezak-Reding, H. (2004). Phosphorylation of tau by fyn : Implications for Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(9), 2304-2312. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4162-03.2004>
- Lee, J. A., Hall, B., Allsop, J., Alqarni, R., & Allen, S. P. (2021). Lipid metabolism in astrocytic structure and function. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 112, 123-136. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.07.017>
- Lee, J. C., Kim, S. J., Hong, S., & Kim, Y. (2019). Diagnosis of Alzheimer's disease utilizing amyloid and tau as fluid biomarkers. *Experimental & Molecular Medicine*, 51(5), Article 5. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0250-2>
- Leger, J., Levy-Marchal, C., Bloch, J., Pinet, A., Chevenne, D., Porquet, D., Collin, D., & Czernichow, P. (1997). Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age : Regional cohort study. *BMJ*, 315(7104), 341-347. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7104.341>
- Lei, P., Ayton, S., Moon, S., Zhang, Q., Volitakis, I., Finkelstein, D. I., & Bush, A. I. (2014). Motor and cognitive deficits in aged tau knockout mice in two background strains. *Molecular Neurodegeneration*, 9, 29. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-29>
- Leiter, O., Zhuo, Z., Rust, R., Wasielewska, J. M., Grönnert, L., Kowal, S., Overall, R. W., Adusumilli, V. S., Blackmore, D. G., Southon, A., Ganio, K., McDevitt, C. A., Rund, N., Brici, D., Mudiyan, I. A., Sykes, A. M., Rünker, A. E., Zocher, S., Ayton, S., ... Walker, T. L. (2022). Selenium mediates exercise-induced adult neurogenesis and reverses learning deficits induced by hippocampal injury and aging. *Cell Metabolism*, 34(3), 408-423.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.01.005>
- Lépinay, A. L., Larrieu, T., Joffre, C., Acar, N., Gárate, I., Castanon, N., Ferreira, G., Langelier, B., Guesnet, P., Brétilon, L., Parnet, P., Layé, S., & Darnaudéry, M. (2015). Perinatal high-fat diet increases hippocampal vulnerability to the adverse effects of subsequent high-fat feeding. *Psychoneuroendocrinology*, 53, 82-93. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.12.008>
- Leroy, K., Bretteville, A., Schindowski, K., Gilissen, E., Authalet, M., De Decker, R., Yilmaz, Z., Buée, L., & Brion, J.-P. (2007). Early Axonopathy Preceding Neurofibrillary Tangles in Mutant Tau Transgenic Mice. *The American Journal of Pathology*, 171(3), 976-992. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070345>
- Lesage, J., Del-Favero, F., Leonhardt, M., Louvart, H., Maccari, S., Vieau, D., & Darnaudery, M. (2004). Prenatal stress induces intrauterine growth restriction and programmes glucose intolerance and

feeding behaviour disturbances in the aged rat. *The Journal of Endocrinology*, 181(2), 291-296. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1810291>

Lesuis, S. L., Hoeijmakers, L., Korosi, A., de Rooij, S. R., Swaab, D. F., Kessels, H. W., Lucassen, P. J., & Krugers, H. J. (2018). Vulnerability and resilience to Alzheimer's disease : Early life conditions modulate neuropathology and determine cognitive reserve. *Alzheimer's Research & Therapy*, 10(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0422-7>

Lewis, D. S., Bertrand, H. A., McMahan, C. A., McGill, H. C., Carey, K. D., & Masoro, E. J. (1986). Prewaning food intake influences the adiposity of young adult baboons. *Journal of Clinical Investigation*, 78(4), 899-905. <https://doi.org/10.1093/jn/113.11.2253>

Li, L., Jiang, Y., Wang, J.-Z., Liu, R., & Wang, X. (2022). Tau Ubiquitination in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neurology*, 12, 786353. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.786353>

Li, M., Su, S., Cai, W., Cao, J., Miao, X., Zang, W., Gao, S., Xu, Y., Yang, J., Tao, Y.-X., & Ai, Y. (2020). Differentially Expressed Genes in the Brain of Aging Mice With Cognitive Alteration and Depression- and Anxiety-Like Behaviors. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.00814>

Li, N., Yu, Z., Wang, L., Zheng, Y., Jia, J., Wang, Q., Zhu, M., Liu, X., Xia, X., & Li, W. (2010). Increased tau phosphorylation and beta amyloid in the hippocampus of mouse pups by early life lead exposure. *Acta Biologica Hungarica*, 61(2), 123-134. <https://doi.org/10.1556/abiol.61.2010.2.1>

Li, Y., Lin, M., Lin, P., Xia, N., Li, X., Lin, L., & Yang, Y. (2022). Maternal High-Fat Diet Alters the Characteristics of Astrocytes and Worsens the Outcome of Stroke in Rat Offspring, Which Improves After FGF21 Administration. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 731698. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.731698>

Li, Y., Liu, L., Barger, S. W., & Griffin, W. S. T. (2003). Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(5), 1605-1611. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-05-01605.2003>

Lie, D.-C., Colamarino, S. A., Song, H.-J., Désiré, L., Mira, H., Consiglio, A., Lein, E. S., Jessberger, S., Lansford, H., Dearie, A. R., & Gage, F. H. (2005). Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature*, 437(7063), Article 7063. <https://doi.org/10.1038/nature04108>

Lieberwirth, C., Pan, Y., Liu, Y., Zhang, Z., & Wang, Z. (2016). HIPPOCAMPAL ADULT NEUROGENESIS: ITS REGULATION AND POTENTIAL ROLE IN SPATIAL LEARNING AND MEMORY. *Brain research*, 1644, 127-140. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.05.015>

Limorenko, G., & A. Lashuel, H. (2022). Revisiting the grammar of Tau aggregation and pathology formation : How new insights from brain pathology are shaping how we study and target Tauopathies. *Chemical Society Reviews*, 51(2), 513-565. <https://doi.org/10.1039/D1CS00127B>

Lin, C., Lin, Y., Luo, J., Yu, J., Cheng, Y., Wu, X., Lin, L., & Lin, Y. (2021). Maternal High-Fat Diet Multigenerationally Impairs Hippocampal Synaptic Plasticity and Memory in Male Rat Offspring. *Endocrinology*, 162(1), bqaa214. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa214>

- Lin, K. A., Choudhury, K. R., Rathakrishnan, B. G., Marks, D. M., Petrella, J. R., & Doraiswamy, P. M. (2015). Marked gender differences in progression of mild cognitive impairment over 8 years. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 1(2), 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2015.07.001>
- Lindsay, K. L., Heneghan, C., McNulty, B., Brennan, L., & McAuliffe, F. M. (2015). Lifestyle and dietary habits of an obese pregnant cohort. *Maternal and Child Health Journal*, 19(1), 25-32. <https://doi.org/10.1007/s10995-014-1491-2>
- Liu, C., Song, X., Nisbet, R., & Götz, J. (2016). Co-immunoprecipitation with Tau Isoform-specific Antibodies Reveals Distinct Protein Interactions and Highlights a Putative Role for 2N Tau in Disease. *The Journal of Biological Chemistry*, 291(15), 8173-8188. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.641902>
- Liu, F., Iqbal, K., Grundke-Iqbal, I., Hart, G. W., & Gong, C.-X. (2004). O-GlcNAcylation regulates phosphorylation of tau : A mechanism involved in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(29), 10804-10809. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400348101>
- Llorens-Martin, M., Hernandez, F., & Avila, J. (2011). Expression of frontotemporal dementia with parkinsonism associated to chromosome 17 tau induces specific degeneration of the ventral dentate gyrus and depressive-like behavior in mice. *Neuroscience*, 196, 215-227. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.08.057>
- López-Taboada, I., Sal-Sarria, S., Vallejo, G., Coto-Montes, A., Conejo, N. M., & González-Pardo, H. (2022). Sexual dimorphism in spatial learning and brain metabolism after exposure to a western diet and early life stress in rats. *Physiology & Behavior*, 257, 113969. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113969>
- Love, M. I., Huber, W., & Anders, S. (2014). Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biology*, 15(12), 550. <https://doi.org/10.1186/s13059-014-0550-8>
- Lu, Y., Xu, K., Lin, D., Wang, S., Fu, R., Deng, X., Croppi, G., & Zhang, J. (2022). Multi-omics analysis reveals neuroinflammation, activated glial signaling, and dysregulated synaptic signaling and metabolism in the hippocampus of aged mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.964429>
- Lucas, A., Morley, R., & Cole, T. J. (1998). Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ: British Medical Journal*, 317(7171), 1481-1487. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7171.1481>
- Lucas, A., Morley, R., Cole, T. J., & Gore, S. M. (1994). A randomised multicentre study of human milk versus formula and later development in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal edition*, 70(2), F141-F146. <https://doi.org/10.1136/fn.70.2.F141>
- Lucas, A., Morley, R., Cole, T. J., Lister, G., & Leeson-Payne, C. (1992). Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet (London, England)*, 339(8788), 261-264. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91329-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91329-7)

Lucas, A., Morley, R., & Isaacs, E. (2001). Nutrition and mental development. *Nutrition Reviews*, 59(8 Pt 2), S24-32; discussion S32-33. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2001.tb05499.x>

Lynch, M. A. (2022). Exploring Sex-Related Differences in Microglia May Be a Game-Changer in Precision Medicine. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.868448>

M

Madore, C., Leyrolle, Q., Morel, L., Rossitto, M., Greenhalgh, A. D., Delpech, J. C., Martinat, M., Bosch-Bouju, C., Bourel, J., Rani, B., Lacabanne, C., Thomazeau, A., Hopperton, K. E., Beccari, S., Sere, A., Aubert, A., De Smedt-Peyrusse, V., Lecours, C., Bisht, K., ... Layé, S. (2020). Essential omega-3 fatty acids tune microglial phagocytosis of synaptic elements in the mouse developing brain. *Nature Communications*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19861-z>

Majerova, P., Zilkova, M., Kazmerova, Z., Kovac, A., Paholikova, K., Kovacech, B., Zilka, N., & Novak, M. (2014). Microglia display modest phagocytic capacity for extracellular tau oligomers. *Journal of Neuroinflammation*, 11(1), 161. <https://doi.org/10.1186/s12974-014-0161-z>

Makarova, E., Dubinina, A., Denisova, E., & Kazantseva, A. (2023). Genetic Obesity in Pregnant Ay Mice Does Not Affect Susceptibility to Obesity and Food Choice in Offspring. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/ijms24065610>

Malmqvist, T., Anthony, K., & Gallo, J.-M. (2014). Tau mRNA is present in axonal RNA granules and is associated with elongation factor 1A. *Brain Research*, 1584, 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.12.033>

Malta, A., de Moura, E. G., Ribeiro, T. A., Tófolo, L. P., Abdennebi-Najar, L., Vieau, D., Barella, L. F., de Freitas Mathias, P. C., Lisboa, P. C., & de Oliveira, J. C. (2016). Protein-energy malnutrition at mid-adulthood does not imprint long-term metabolic consequences in male rats. *European Journal of Nutrition*, 55(4), 1423-1433. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0960-8>

Manczak, M., Jung, Y., Park, B. S., Partovi, D., & Reddy, P. H. (2005). Time-course of mitochondrial gene expressions in mice brains : Implications for mitochondrial dysfunction, oxidative damage, and cytochrome c in aging. *Journal of Neurochemistry*, 92(3), 494-504. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02884.x>

Mangiafico, S. P., Tuo, Q.-Z., Li, X.-L., Liu, Y., Haralambous, C., Ding, X.-L., Ayton, S., Wang, Q., Laybutt, D. R., Chan, J. Y., Zhang, X., Kos, C., Thomas, H. E., Loudovaris, T., Yang, C.-H., Joannides, C. N., Lamont, B. J., Dai, L., He, H.-H., ... Lei, P. (2023). Tau suppresses microtubule-regulated pancreatic insulin secretion. *Molecular Psychiatry*, 28(9), Article 9. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02267-w>

Maphis, N., Xu, G., Kokiko-Cochran, O. N., Jiang, S., Cardona, A., Ransohoff, R. M., Lamb, B. T., & Bhaskar, K. (2015). Reactive microglia drive tau pathology and contribute to the spreading of pathological tau in the brain. *Brain*, 138(6), 1738-1755. <https://doi.org/10.1093/brain/awv081>

Marciniak, E., Leboucher, A., Caron, E., Ahmed, T., Tailleux, A., Dumont, J., Issad, T., Gerhardt, E., Pagesy, P., Vilen, M., Bournonville, C., Hamdane, M., Bantubungi, K., Lancel, S., Demeyer, D.,

Eddarkaoui, S., Vallez, E., Vieau, D., Humez, S., ... Blum, D. (2017). Tau deletion promotes brain insulin resistance. *The Journal of Experimental Medicine*, 214(8), 2257-2269. <https://doi.org/10.1084/jem.20161731>

Martin Agnoux, A., Antignac, J.-P., Boquien, C.-Y., David, A., Desnots, E., Ferchaud-Roucher, V., Darmaun, D., Parnet, P., & Alexandre-Gouabau, M.-C. (2015). Perinatal protein restriction affects milk free amino acid and fatty acid profile in lactating rats : Potential role on pup growth and metabolic status. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(7), 784-795. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.02.012>

Martin, S. A. L., Jameson, C. H., Allan, S. M., & Lawrence, C. B. (2014). Maternal High-Fat Diet Worsens Memory Deficits in the Triple-Transgenic (3xTgAD) Mouse Model of Alzheimer's Disease. *PLoS ONE*, 9(6), e99226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099226>

Martínez-Serra, R., Alonso-Nanclares, L., Cho, K., & Giese, K. P. (2022). Emerging insights into synapse dysregulation in Alzheimer's disease. *Brain Communications*, 4(2), fcac083. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac083>

Martínez-Villanueva, J., González-Leal, R., Argente, J., & Martos-Moreno, G. Á. (2019). Parental obesity is associated with the severity of childhood obesity and its comorbidities. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 90(4), 224-231. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2018.06.010>

Martyn, C. N., Barker, D. J., & Osmond, C. (1996). Mothers' pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet (London, England)*, 348(9037), 1264-1268. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)04257-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)04257-2)

Masi, M., Biundo, F., Fiou, A., Racchi, M., Pascale, A., & Buoso, E. (2023). The Labyrinthine Landscape of APP Processing : State of the Art and Possible Novel Soluble APP-Related Molecular Players in Traumatic Brain Injury and Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/ijms24076639>

Maté de Gérando, A., d'Orange, M., Augustin, E., Joséphine, C., Aurégan, G., Gaudin-Guérif, M., Guillermier, M., Hérard, A.-S., Stimmer, L., Petit, F., Gipchtein, P., Jan, C., Escartin, C., Selingue, E., Carvalho, K., Blum, D., Brouillet, E., Hantraye, P., Gaillard, M.-C., ... Cambon, K. (2021). Neuronal tau species transfer to astrocytes and induce their loss according to tau aggregation state. *Brain*, 144(4), 1167-1182. <https://doi.org/10.1093/brain/awab011>

Matsuzaki, T., Sasaki, K., Tanizaki, Y., Hata, J., Fujimi, K., Matsui, Y., Sekita, A., Suzuki, S. O., Kanba, S., Kiyohara, Y., & Iwaki, T. (2010). Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease : The Hisayama study. *Neurology*, 75(9), 764-770. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181eee25f>

Mccance, R. A. (1962). Food, growth, and time. *Lancet (London, England)*, 2(7258), 671-676. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(62\)90499-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(62)90499-3)

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association

workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>

McPherson, N. O., Bell, V. G., Zander-Fox, D. L., Fullston, T., Wu, L. L., Robker, R. L., & Lane, M. (2015). When two obese parents are worse than one! Impacts on embryo and fetal development. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 309(6), E568-581. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00230.2015>

Melo, G. M., Capucho, A. M., Sacramento, J. F., Ponce-de-Leão, J., Fernandes, M. V., Almeida, I. F., Martins, F. O., & Conde, S. V. (2023). Overnutrition during Pregnancy and Lactation Induces Gender-Dependent Dysmetabolism in the Offspring Accompanied by Heightened Stress and Anxiety. *Nutrients*, 16(1), 67. <https://doi.org/10.3390/nu16010067>

Mendes-da-Silva, C., Lemes, S. F., Baliani, T. da S., Versutti, M. D., & Torsoni, M. A. (2015). Increased expression of Hes5 protein in Notch signaling pathway in the hippocampus of mice offspring of dams fed a high-fat diet during pregnancy and suckling. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 40, 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.11.005>

Menting, M. D., van de Beek, C., Mintjens, S., Wever, K. E., Korosi, A., Ozanne, S. E., Limpens, J., Roseboom, T. J., Hooijmans, C., & Painter, R. C. (2019). The link between maternal obesity and offspring neurobehavior: A systematic review of animal experiments. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 98, 107-121. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.023>

Merlo, S., Spampinato, S. F., & Sortino, M. A. (2017). Estrogen and Alzheimer's disease : Still an attractive topic despite disappointment from early clinical results. *European Journal of Pharmacology*, 817, 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.05.059>

Mesa, H., Zhang, E. Y., Wang, Y., & Zhang, Q. (2023). Human neurons lacking amyloid precursor protein exhibit cholesterol-associated developmental and presynaptic deficits. *Journal of Cellular Physiology*. <https://doi.org/10.1002/jcp.30999>

Milenkovic, I., Jarc, J., Dassler, E., Aronica, E., Iyer, A., Adle-Biassette, H., Scharrer, A., Reischer, T., Hainfellner, J. A., & Kovacs, G. G. (2018). The physiological phosphorylation of tau is critically changed in fetal brains of individuals with Down syndrome. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 44(3), 314-327. <https://doi.org/10.1111/nan.12406>

Minatohara, K., Akiyoshi, M., & Okuno, H. (2016). Role of Immediate-Early Genes in Synaptic Plasticity and Neuronal Ensembles Underlying the Memory Trace. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2015.00078>

Mizera, J., Kazek, G., Pomierny, B., Bystrowska, B., Niedzielska-Andres, E., & Pomierny-Chamiolo, L. (2022). Maternal High-Fat diet During Pregnancy and Lactation Disrupts NMDA Receptor Expression and Spatial Memory in the Offspring. *Molecular Neurobiology*, 59(9), 5695-5721. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02908-1>

Morales, I., Jiménez, J. M., Mancilla, M., & Maccioni, R. B. (2013). Tau Oligomers and Fibrils Induce Activation of Microglial Cells. *Journal of Alzheimer's Disease*, 37(4), 849-856. <https://doi.org/10.3233/JAD-131843>

Mordelt, A., & de Witte, L. D. (2023). Microglia-mediated synaptic pruning as a key deficit in neurodevelopmental disorders: Hype or hope? *Current Opinion in Neurobiology*, 79, 102674. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2022.102674>

Moreno-Jiménez, E. P., Flor-García, M., Terreros-Roncal, J., Rábano, A., Cafini, F., Pallas-Bazarra, N., Ávila, J., & Llorens-Martín, M. (2019). Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, 25(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0375-9>

Moreton, E., Baron, P., Tiplady, S., McCall, S., Clifford, B., Langley-Evans, S. C., Fone, K. C. F., & Voigt, J. P. (2019). Impact of early exposure to a cafeteria diet on prefrontal cortex monoamines and novel object recognition in adolescent rats. *Behavioural Brain Research*, 363, 191-198. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.02.003>

Morris, G. P., Clark, I. A., & Vissel, B. (2014). Inconsistencies and Controversies Surrounding the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 2(1), 135. <https://doi.org/10.1186/s40478-014-0135-5>

Morsch, R., Simon, W., & Coleman, P. D. (1999). Neurons may live for decades with neurofibrillary tangles. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 58(2), 188-197. <https://doi.org/10.1097/00005072-199902000-00008>

Mortensen, O. H., Larsen, L. H., Ørstrup, L. K. H., Hansen, L. H. L., Grønnet, N., & Quistorff, B. (2014). Developmental programming by high fructose decreases phosphorylation efficiency in aging offspring brain mitochondria, correlating with enhanced UCP5 expression. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 34(7), 1205-1211. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.72>

Mothes, T., Portal, B., Konstantinidis, E., Eltom, K., Libard, S., Streubel-Gallasch, L., Ingelsson, M., Rostami, J., Lindskog, M., & Erlandsson, A. (2023). Astrocytic uptake of neuronal corpses promotes cell-to-cell spreading of tau pathology. *Acta Neuropathologica Communications*, 11(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01589-8>

Mott, G. E., Lewis, D. S., & McGill, H. C. (1991). Programming of cholesterol metabolism by breast or formula feeding. *Ciba Foundation Symposium*, 156, 56-66; discussion 66-76. <https://doi.org/10.1002/9780470514047.ch5>

Mounzih, K., Lu, R., & Chehab, F. F. (1997). Leptin Treatment Rescues the Sterility of Genetically Obese ob/ob Males*. *Endocrinology*, 138(3), 1190-1193. <https://doi.org/10.1210/endo.138.3.5024>

Mposhi, A., & Turner, J. D. (2023). How can early life adversity still exert an effect decades later? A question of timing, tissues and mechanisms. *Frontiers in Immunology*, 14, 1215544. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1215544>

Mudher, A., Colin, M., Dujardin, S., Medina, M., Dewachter, I., Naini, S. M. A., Mandelkow, E.-M., Mandelkow, E., Buée, L., Goedert, M., & Brion, J.-P. (2017). What is the evidence that tau pathology spreads through prion-like propagation? *Acta Neuropathologica Communications*, 5, 99. <https://doi.org/10.1186/s40478-017-0488-7>

Mueller-Stainer, S., Zhou, Y., Arai, H., Roberson, E. D., Sun, B., Chen, J., Wang, X., Yu, G., Esposito, L., Mucke, L., & Gan, L. (2006). Anti-amyloidogenic and neuroprotective functions of cathepsin B: Implications for Alzheimer's disease. *Neuron*, 51(6), 703-714. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.07.027>

Mufson, E. J., Ward, S., & Binder, L. (2014). Prefibrillar tau oligomers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuro-Degenerative Diseases*, 13(2-3), 151-153. <https://doi.org/10.1159/000353687>

Mullan, M., Houlden, H., Windelspecht, M., Fidani, L., Lombardi, C., Diaz, P., Rossor, M., Crook, R., Hardy, J., & Duff, K. (1992). A locus for familial early-onset Alzheimer's disease on the long arm of chromosome 14, proximal to the alpha 1-antichymotrypsin gene. *Nature Genetics*, 2(4), 340-342. <https://doi.org/10.1038/ng1292-340>

Muñoz-Mayorga, D., Guerra-Araiza, C., Torner, L., & Morales, T. (2018). Tau Phosphorylation in Female Neurodegeneration: Role of Estrogens, Progesterone, and Prolactin. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 133. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00133>

Musholt, K., Cirillo, G., Cavaliere, C., Rosaria Bianco, M., Bock, J., Helmeke, C., Braun, K., & Papa, M. (2009). Neonatal separation stress reduces glial fibrillary acidic protein- and S100beta-immunoreactive astrocytes in the rat medial precentral cortex. *Developmental Neurobiology*, 69(4), 203-211. <https://doi.org/10.1002/dneu.20694>

N

Næss, M., Holmen, T. L., Langaas, M., Bjørngaard, J. H., & Kvaløy, K. (2016). Intergenerational Transmission of Overweight and Obesity from Parents to Their Adolescent Offspring – The HUNT Study. *PLOS ONE*, 11(11), e0166585. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166585>

Nanclares, C., Baraibar, A. M., Araque, A., & Kofuji, P. (2021). Dysregulation of Astrocyte–Neuronal Communication in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 7887. <https://doi.org/10.3390/ijms22157887>

Natale, F., Spinelli, M., Barbati, S. A., Leone, L., Fusco, S., & Grassi, C. (2022). High Fat Diet Multigenerationally Affects Hippocampal Neural Stem Cell Proliferation via Epigenetic Mechanisms. *Cells*, 11(17), 2661. <https://doi.org/10.3390/cells11172661>

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2016). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet (London, England)*, 387(10026), 1377-1396. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)

Nelson, J. F., Karelus, K., Bergman, M. D., & Felicio, L. S. (1995). Neuroendocrine involvement in aging: Evidence from studies of reproductive aging and caloric restriction. *Neurobiology of Aging*, 16(5), 837-843; discussion 855-856. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)00072-m](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)00072-m)

Nelson, L. H., Warden, S., & Lenz, K. M. (2017). Sex differences in microglial phagocytosis in the neonatal hippocampus. *Brain, Behavior, and Immunity*, 64, 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.03.010>

- Nelson, P. T., Alafuzoff, I., Bigio, E. H., Bouras, C., Braak, H., Cairns, N. J., Castellani, R. J., Crain, B. J., Davies, P., Del Tredici, K., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Haroutunian, V., Hof, P. R., Hulette, C. M., Hyman, B. T., Iwatsubo, T., Jellinger, K. A., Jicha, G. A., ... Beach, T. G. (2012). Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status : A Review of the Literature. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 71(5), 362-381. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31825018f7>
- Nephew, B. C., & Bridges, R. S. (2011). Effects of chronic social stress during lactation on maternal behavior and growth in rats. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 14(6), 677-684. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.605487>
- Neu, S. C., Pa, J., Kukull, W., Beekly, D., Kuzma, A., Gangadharan, P., Wang, L.-S., Romero, K., Arneric, S. P., Redolfi, A., Orlandi, D., Frisoni, G. B., Au, R., Devine, S., Auerbach, S., Espinosa, A., Boada, M., Ruiz, A., Johnson, S. C., ... Toga, A. W. (2017). Apolipoprotein E Genotype and Sex Risk Factors for Alzheimer Disease : A Meta-analysis. *JAMA Neurology*, 74(10), 1178-1189. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2188>
- Neve, R. L., Harris, P., Kosik, K. S., Kurnit, D. M., & Donlon, T. A. (1986). Identification of cDNA clones for the human microtubule-associated protein tau and chromosomal localization of the genes for tau and microtubule-associated protein 2. *Brain Research*, 387(3), 271-280. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(86\)90033-1](https://doi.org/10.1016/0169-328x(86)90033-1)
- Nguyen, T. T., Ta, Q. T. H., Nguyen, T. K. O., Nguyen, T. T. D., & Van Giau, V. (2020). Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3165. <https://doi.org/10.3390/ijms21093165>
- Nichols, E., Steinmetz, J. D., Vollset, S. E., Fukutaki, K., Chalek, J., Abd-Allah, F., Abdoli, A., Abualhasan, A., Abu-Gharbieh, E., Akram, T. T., Hamad, H. A., Alahdab, F., Alanezi, F. M., Alipour, V., Almustanyir, S., Amu, H., Ansari, I., Arabloo, J., Ashraf, T., ... Vos, T. (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050 : An analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*, 7(2), e105-e125. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
- Niculescu, M. D., & Lupu, D. S. (2009). High fat diet-induced maternal obesity alters fetal hippocampal development. *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 27(7), 627-633. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2009.08.005>
- Nieznanska, H., Boyko, S., Dec, R., Redowicz, M. J., Dzwolak, W., & Nieznanski, K. (2021). Neurotoxicity of oligomers of phosphorylated Tau protein carrying tauopathy-associated mutation is inhibited by prion protein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1867(11), 166209. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166209>
- Niu, J., Iqbal, K., Liu, F., & Hu, W. (2021). Rats Display Sexual Dimorphism in Phosphorylation of Brain Tau with Age. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 82(2), 855-869. <https://doi.org/10.3233/JAD-210341>
- Nizari, S., Carare, R. O., & Hawkes, C. A. (2016). Increased A β pathology in aged Tg2576 mice born to mothers fed a high fat diet. *Scientific Reports*, 6, 21981. <https://doi.org/10.1038/srep21981>

Nolan, A., De Paula Franca Resende, E., Petersen, C., Neylan, K., Spina, S., Huang, E., Seeley, W., Miller, Z., & Grinberg, L. T. (2019). Astrocytic Tau Deposition Is Frequent in Typical and Atypical Alzheimer Disease Presentations. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 78(12), 1112-1123. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz094>

Nurul-Farehah, S., & Rohana, A. (2020). Maternal obesity and its determinants : A neglected issue? *Malaysian Family Physician : the Official Journal of the Academy of Family Physicians of Malaysia*, 15(2), 34-42.

Nyirenda, M. J., & Seckl, J. R. (1998). Intrauterine events and the programming of adulthood disease : The role of fetal glucocorticoid exposure (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 2(5), 607-614. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2.5.607>

O

Oddo, S., Caccamo, A., Shepherd, J. D., Murphy, M. P., Golde, T. E., Kaye, R., Metherate, R., Mattson, M. P., Akbari, Y., & LaFerla, F. M. (2003). Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles : Intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron*, 39(3), 409-421. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00434-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00434-3)

Ohm, D. T., Fought, A. J., Martersteck, A., Coventry, C., Sridhar, J., Gefen, T., Weintraub, S., Bigio, E., Mesulam, M.-M., Rogalski, E., & Geula, C. (2021). Accumulation of neurofibrillary tangles and activated microglia is associated with lower neuron densities in the aphasic variant of Alzheimer's disease. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 31(1), 189-204. <https://doi.org/10.1111/bpa.12902>

Ojeda, D. A., Hutton, O., Hopkins, R., Cagampang, F., Smyth, N. R., Fleming, T. P., Eckert, J., & Willaime-Morawek, S. (2023). Preimplantation or gestation/lactation high-fat diet alters adult offspring metabolism and neurogenesis. *Brain Communications*, 5(2), fcad093. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad093>

Oken, E., Thompson, J. W., Rifas-Shiman, S. L., Vilchuk, K., Bogdanovich, N., Hameza, M., Yang, S., Patel, R., Kramer, M. S., & Martin, R. M. (2021). Analysis of Maternal Prenatal Weight and Offspring Cognition and Behavior : Results From the Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Cohort. *JAMA Network Open*, 4(8), e2121429. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.21429>

Oldan, J. D., Jewells, V. L., Pieper, B., & Wong, T. Z. (2021). Complete Evaluation of Dementia : PET and MRI Correlation and Diagnosis for the Neuroradiologist. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, 42(6), 998-1007. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7079>

Olesen, M. A., Torres, A. K., Jara, C., Murphy, M. P., & Tapia-Rojas, C. (2020). Premature synaptic mitochondrial dysfunction in the hippocampus during aging contributes to memory loss. *Redox Biology*, 34, 101558. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101558>

Olude, M. A., Mouihate, A., Mustapha, O. A., Farina, C., Quintana, F. J., & Olopade, J. O. (2022). Astrocytes and Microglia in Stress-Induced Neuroinflammation : The African Perspective. *Frontiers in Immunology*, 13, 795089. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.795089>

Ozgen, S., Krigman, J., Zhang, R., & Sun, N. (2021). Significance of mitochondrial activity in neurogenesis and neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research*, 17(4), 741-747. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.322429>

P

Pagán, A., Prieto-Sánchez, M. T., Blanco-Carnero, J. E., Gil-Sánchez, A., Parrilla, J. J., Demmelmair, H., Koletzko, B., & Larqué, E. (2013). Materno-fetal transfer of docosahexaenoic acid is impaired by gestational diabetes mellitus. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 305(7), E826-833. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00291.2013>

Page, K. C., & Anday, E. K. (2020). Dietary Exposure to Excess Saturated Fat During Early Life Alters Hippocampal Gene Expression and Increases Risk for Behavioral Disorders in Adulthood. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2020.527258>

Pajarillo, E., Rizor, A., Lee, J., Aschner, M., & Lee, E. (2019). The role of astrocytic glutamate transporters GLT-1 and GLAST in neurological disorders : Potential targets for neurotherapeutics. *Neuropharmacology*, 161, 107559. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.03.002>

Paolicelli, R. C., Bolasco, G., Pagani, F., Maggi, L., Scianni, M., Panzanelli, P., Giustetto, M., Ferreira, T. A., Guiducci, E., Dumas, L., Ragozzino, D., & Gross, C. T. (2011). Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science (New York, N.Y.)*, 333(6048), 1456-1458. <https://doi.org/10.1126/science.1202529>

Parkhurst, C. N., Yang, G., Ninan, I., Savas, J. N., Yates, J. R., Lafaille, J. J., Hempstead, B. L., Littman, D. R., & Gan, W.-B. (2013). Microglia promote learning-dependent synapse formation through BDNF. *Cell*, 155(7), 1596-1609. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.030>

Parlee, S. D., & MacDougald, O. A. (2014). Maternal nutrition and risk of obesity in offspring : The Trojan horse of developmental plasticity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1842(3), 495-506. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.07.007>

Patel, H., Ewels, P., Peltzer, A., Manning, J., Botvinnik, O., Sturm, G., Garcia, M. U., Moreno, D., Vemuri, P., bot, nf-core, Binzer-Panchal, M., silviamorins, Pantano, L., Zepper, M., Syme, R., Talbot, A., Kelly, G., Hanssen, F., Yates, J. A. F., ... Tommaso, P. D. (2024). *nf-core/rnaseq : Nf-core/rnaseq v3.14.0 - Hassium Honey Badger (3.14.0) [Logiciel]*. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10471647>

Patro, R., Duggal, G., Love, M. I., Irizarry, R. A., & Kingsford, C. (2017). Salmon provides fast and bias-aware quantification of transcript expression. *Nature Methods*, 14(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/nmeth.4197>

Paul, S., Jeon, W. K., Bizon, J. L., & Han, J.-S. (2015). Interaction of basal forebrain cholinergic neurons with the glucocorticoid system in stress regulation and cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 43. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00043>

Pelletier, A., Carrier, A., Zhao, Y., Canouil, M., Derhourhi, M., Durand, E., Berberian-Ferrato, L., Greally, J., Hughes, F., Froguel, P., Bonnefond, A., & Delahaye, F. (2022). Epigenetic and Transcriptomic Programming of HSC Quiescence Signaling in Large for Gestational Age Neonates. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 7323. <https://doi.org/10.3390/ijms23137323>

- Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., & Briley, M. (1985). Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 14(3), 149-167. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(85\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0165-0270(85)90031-7)
- Penke, B., Bogár, F., & Fülöp, L. (2017). β -Amyloid and the Pathomechanisms of Alzheimer's Disease : A Comprehensive View. *Molecules : A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry*, 22(10), 1692. <https://doi.org/10.3390/molecules22101692>
- Perez-Riverol, Y., Bai, J., Bandla, C., García-Seisdedos, D., Hewapathirana, S., Kamatchinathan, S., Kundu, D. J., Prakash, A., Frericks-Zipper, A., Eisenacher, M., Walzer, M., Wang, S., Brazma, A., & Vizcaíno, J. A. (2022). The PRIDE database resources in 2022 : A hub for mass spectrometry-based proteomics evidences. *Nucleic Acids Research*, 50(D1), D543-D552. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1038>
- Pérez-Rodríguez, D. R., Blanco-Luquin, I., & Mendiros, M. (2021). The Participation of Microglia in Neurogenesis : A Review. *Brain Sciences*, 11(5), 658. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050658>
- Pettitt, D. J., Baird, H. R., Aleck, K. A., Bennett, P. H., & Knowler, W. C. (1983). Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, 308(5), 242-245. <https://doi.org/10.1056/NEJM198302033080502>
- Pettitt, D. J., Nelson, R. G., Saad, M. F., Bennett, P. H., & Knowler, W. C. (1993). Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes Care*, 16(1), 310-314. <https://doi.org/10.2337/diacare.16.1.310>
- Piacentini, R., Puma, D. D. L., Mainardi, M., Lazzarino, G., Tavazzi, B., Arancio, O., & Grassi, C. (2017). Reduced gliotransmitter release from astrocytes mediates tau-induced synaptic dysfunction in cultured hippocampal neurons. *Glia*, 65(8), 1302-1316. <https://doi.org/10.1002/glia.23163>
- Picazo, O., Espinosa-Raya, J., Briones-Aranda, A., & Cerbón, M. (2016). Ovariectomy increases the age-induced hyperphosphorylation of Tau at hippocampal CA1. *Cognitive Processing*, 17(4), 443-449. <https://doi.org/10.1007/s10339-016-0768-3>
- Piccioni, G., Mango, D., Saidi, A., Corbo, M., & Nisticò, R. (2021). Targeting Microglia-Synapse Interactions in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/ijms22052342>
- Pickett, E. K., Rose, J., McCrory, C., McKenzie, C.-A., King, D., Smith, C., Gillingwater, T. H., Henstridge, C. M., & Spires-Jones, T. L. (2018). Region-specific depletion of synaptic mitochondria in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 136(5), 747-757. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1903-2>
- Pinto-Almazán, R., Calzada-Mendoza, C. C., Campos-Lara, M. G., & Guerra-Araiza, C. (2012). Effect of chronic administration of estradiol, progesterone, and tibolone on the expression and phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 β and the microtubule-associated protein tau in the hippocampus and cerebellum of female rat. *Journal of Neuroscience Research*, 90(4), 878-886. <https://doi.org/10.1002/jnr.22808>

Pitts, M. W. (2018). Barnes Maze Procedure for Spatial Learning and Memory in Mice. *Bio-protocol*, 8(5), e2744. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.2744>

Planel, E., Richter, K. E. G., Nolan, C. E., Finley, J. E., Liu, L., Wen, Y., Krishnamurthy, P., Herman, M., Wang, L., Schachter, J. B., Nelson, R. B., Lau, L.-F., & Duff, K. E. (2007). Anesthesia leads to tau hyperphosphorylation through inhibition of phosphatase activity by hypothermia. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(12), 3090-3097. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4854-06.2007>

Polito, C. A., Cai, Z.-Y., Shi, Y.-L., Li, X.-M., Yang, R., Shi, M., Li, Q.-S., Ma, S.-C., Xiang, L.-P., Wang, K.-R., Ye, J.-H., Lu, J.-L., Zheng, X.-Q., & Liang, Y.-R. (2018). Association of Tea Consumption with Risk of Alzheimer's Disease and Anti-Beta-Amyloid Effects of Tea. *Nutrients*, 10(5), 655. <https://doi.org/10.3390/nu10050655>

Pond, C. M. (1977). The Significance of Lactation in the Evolution of Mammals. *Evolution*, 31(1), 177-199. <https://doi.org/10.2307/2407556>

Premachandran, H., Zhao, M., & Arruda-Carvalho, M. (2020). Sex Differences in the Development of the Rodent Corticolimbic System. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2020.583477>

Priestnall, R. (1972). Effects of litter size on the behaviour of lactating female mice (*Mus musculus*). *Animal Behaviour*, 20(2), 386-394. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(72\)80063-0](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(72)80063-0)

R

Ramsay, H., Barnett, J. H., Murray, G. K., Mäki, P., Hurtig, T., Nordström, T., Miettunen, J., Kiviniemi, V., Niemelä, S., Pausova, Z., Paus, T., & Veijola, J. (2016). Smoking in pregnancy, adolescent mental health and cognitive performance in young adult offspring : Results from a matched sample within a Finnish cohort. *BMC Psychiatry*, 16(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1142-9>

Ravelli, G.-P., Stein, Z. A., & Susser, M. W. (1976). Obesity in Young Men after Famine Exposure in Utero and Early Infancy. *New England Journal of Medicine*, 295(7), 349-353. <https://doi.org/10.1056/NEJM197608122950701>

Regan, P., Piers, T., Yi, J.-H., Kim, D.-H., Huh, S., Park, S. J., Ryu, J. H., Whitcomb, D. J., & Cho, K. (2015). Tau phosphorylation at serine 396 residue is required for hippocampal LTD. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(12), 4804-4812. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2842-14.2015>

Reid, M. J., Beltran-Lobo, P., Johnson, L., Perez-Nievas, B. G., & Noble, W. (2020). Astrocytes in Tauopathies. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.572850>

Reinisch, J. M., Simon, N. G., Karow, W. G., & Gandelman, R. (1978). Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science (New York, N.Y.)*, 202(4366), 436-438. <https://doi.org/10.1126/science.705336>

- Reiss, A. B., Arain, H. A., Stecker, M. M., Siegert, N. M., & Kasselmann, L. J. (2018). Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. *Reviews in the Neurosciences*, 29(6), 613-627. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0063>
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology*, 7(3), 137-152. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.2>
- Renault, K. M., Carlsen, E. M., Nørgaard, K., Nilas, L., Pryds, O., Secher, N. J., Cortes, D., Jensen, J.-E. B., Olsen, S. F., & Halldorsson, T. I. (2015). Intake of carbohydrates during pregnancy in obese women is associated with fat mass in the newborn offspring. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(6), 1475-1481. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110551>
- Réus, G. Z., Silva, R. H., de Moura, A. B., Presa, J. F., Abelaira, H. M., Abatti, M., Vieira, A., Pescador, B., Michels, M., Ignácio, Z. M., Dal-Pizzol, F., & Quevedo, J. (2019). Early Maternal Deprivation Induces Microglial Activation, Alters Glial Fibrillary Acidic Protein Immunoreactivity and Indoleamine 2,3-Dioxygenase during the Development of Offspring Rats. *Molecular Neurobiology*, 56(2), 1096-1108. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1161-2>
- Ribaroff, G. A., Wastnedge, E., Drake, A. J., Sharpe, R. M., & Chambers, T. J. G. (2017). Animal models of maternal high fat diet exposure and effects on metabolism in offspring : A meta-regression analysis. *Obesity Reviews*, 18(6), 673-686. <https://doi.org/10.1111/obr.12524>
- Ricciarelli, R., & Fedele, E. (2017). The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease : It's Time to Change Our Mind. *Current Neuropharmacology*, 15(6), 926-935. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170116143743>
- Rice, H. C., de Malmazet, D., Schreurs, A., Frere, S., Van Molle, I., Volkov, A. N., Creemers, E., Vertkin, I., Nys, J., Ranaivoson, F. M., Comoletti, D., Savas, J. N., Remaut, H., Balschun, D., Wierda, K. D., Slutsky, I., Farrow, K., De Strooper, B., & de Wit, J. (2019). Secreted amyloid- β precursor protein functions as a GABABR1a ligand to modulate synaptic transmission. *Science*, 363(6423), eaao4827. <https://doi.org/10.1126/science.aao4827>
- Robb, J.-L., Messa, I., Lui, E., Yeung, D., Thacker, J., Satvat, E., & Mielke, J. G. (2017). A maternal diet high in saturated fat impairs offspring hippocampal function in a sex-specific manner. *Behavioural Brain Research*, 326, 187-199. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.02.049>
- Rodgers, B. (1978). Feeding in infancy and later ability and attainment : A longitudinal study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 20(4), 421-426. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1978.tb15242.x>
- Rodríguez-González, G. L., Bautista, C. J., Rojas-Torres, K. I., Nathanielsz, P. W., & Zambrano, E. (2020). Importance of the lactation period in developmental programming in rodents. *Nutrition Reviews*, 78(Suppl 2), 32-47. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa041>
- Rodriguez-Vieitez, E., Saint-Aubert, L., Carter, S. F., Almkvist, O., Farid, K., Schöll, M., Chiotis, K., Thordardottir, S., Graff, C., Wall, A., Långström, B., & Nordberg, A. (2016). Diverging longitudinal changes in astrocytosis and amyloid PET in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 139(Pt 3), 922-936. <https://doi.org/10.1093/brain/awv404>

Rogan, W. J., & Gladen, B. C. (1993). Breast-feeding and cognitive development. *Early Human Development*, 31(3), 181-193. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(93\)90194-y](https://doi.org/10.1016/0378-3782(93)90194-y)

Roque, A., Ochoa-Zarzosa, A., & Torner, L. (2016). Maternal separation activates microglial cells and induces an inflammatory response in the hippocampus of male rat pups, independently of hypothalamic and peripheral cytokine levels. *Brain, Behavior, and Immunity*, 55, 39-48. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.09.017>

Rossner, S., Sastre, M., Bourne, K., & Lichtenthaler, S. F. (2006). Transcriptional and translational regulation of BACE1 expression—Implications for Alzheimer’s disease. *Progress in Neurobiology*, 79(2), 95-111. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.06.001>

Rowley, P. A., Samsonov, A. A., Betthausen, T. J., Pirasteh, A., Johnson, S. C., & Eisenmenger, L. B. (2020). Amyloid and Tau PET Imaging of Alzheimer Disease and Other Neurodegenerative Conditions. *Seminars in Ultrasound, CT, and MR*, 41(6), 572-583. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2020.08.011>

Ruan, L., Kang, Z., Pei, G., & Le, Y. (2009). Amyloid deposition and inflammation in APPswe/PS1dE9 mouse model of Alzheimer’s disease. *Current Alzheimer Research*, 6(6), 531-540. <https://doi.org/10.2174/156720509790147070>

Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity : Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059-1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>

Rudy, C. C., Hunsberger, H. C., Weitzner, D. S., & Reed, M. N. (2015). The Role of the Tripartite Glutamatergic Synapse in the Pathophysiology of Alzheimer’s Disease. *Aging and Disease*, 6(2), 131. <https://doi.org/10.14336/AD.2014.0423>

S

Saavedra, L. M., Fenton Navarro, B., & Torner, L. (2017). Early Life Stress Activates Glial Cells in the Hippocampus but Attenuates Cytokine Secretion in Response to an Immune Challenge in Rat Pups. *Neuroimmunomodulation*, 24(4-5), 242-255. <https://doi.org/10.1159/000485383>

Salbaum, J. M., & Ruddle, F. H. (1994). Embryonic expression pattern of amyloid protein precursor suggests a role in differentiation of specific subsets of neurons. *The Journal of Experimental Zoology*, 269(2), 116-127. <https://doi.org/10.1002/jez.1402690205>

Salta, E., Lazarov, O., Fitzsimons, C. P., Tanzi, R., Lucassen, P. J., & Choi, S. H. (2023). Adult hippocampal neurogenesis in Alzheimer’s disease : A roadmap to clinical relevance. *Cell Stem Cell*, 30(2), 120-136. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.01.002>

Sanchez, C. E., Barry, C., Sabhlok, A., Russell, K., Majors, A., Kollins, S. H., & Fuemmeler, B. F. (2018). Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes : A meta-analysis. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 19(4), 464-484. <https://doi.org/10.1111/obr.12643>

Sandbrink, R., Masters, C. L., & Beyreuther, K. (1996). APP gene family. Alternative splicing generates functionally related isoforms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 777, 281-287. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb34433.x>

Santacruz, K., Lewis, J., Spires, T., Paulson, J., Kotilinek, L., Ingelsson, M., Guimaraes, A., DeTure, M., Ramsden, M., McGowan, E., Forster, C., Yue, M., Orne, J., Janus, C., Mariash, A., Kuskowski, M., Hyman, B., Hutton, M., & Ashe, K. H. (2005). Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science (New York, N.Y.)*, 309(5733), 476-481. <https://doi.org/10.1126/science.1113694>

Sapir, T., Frotscher, M., Levy, T., Mandelkow, E.-M., & Reiner, O. (2012). Tau's role in the developing brain: Implications for intellectual disability. *Human Molecular Genetics*, 21(8), 1681-1692. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr603>

Sasaki, A., de Vega, W. C., St-Cyr, S., Pan, P., & McGowan, P. O. (2013). Perinatal high fat diet alters glucocorticoid signaling and anxiety behavior in adulthood. *Neuroscience*, 240, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.02.044>

Schäfer, A., Chaggar, P., Thompson, T. B., Goriely, A., & Kuhl, E. (2021). Predicting brain atrophy from tau pathology: A summary of clinical findings and their translation into personalized models. *Brain Multiphysics*, 2, 100039. <https://doi.org/10.1016/j.brain.2021.100039>

Schellenberg, G. D., Bird, T. D., Wijsman, E. M., Orr, H. T., Anderson, L., Nemens, E., White, J. A., Bonnycastle, L., Weber, J. L., & Alonso, M. E. (1992). Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science (New York, N.Y.)*, 258(5082), 668-671. <https://doi.org/10.1126/science.1411576>

Scheltens, P., Strooper, B. D., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*, 397(10284), 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)

Schindowski, K., Belarbi, K., Bretteville, A., Ando, K., & Buée, L. (2008). Neurogenesis and cell cycle-reactivated neuronal death during pathogenic tau aggregation. *Genes, Brain, and Behavior*, 7(1), 92-100. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2007.00377.x>

Schindowski, K., Bretteville, A., Leroy, K., Bégard, S., Brion, J.-P., Hamdane, M., & Buée, L. (2006). Alzheimer's disease-like tau neuropathology leads to memory deficits and loss of functional synapses in a novel mutated tau transgenic mouse without any motor deficits. *The American Journal of Pathology*, 169(2), 599-616. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.060002>

Schmidt, I., Fritz, A., Schölch, C., Schneider, D., Simon, E., & Plagemann, A. (2001). The effect of leptin treatment on the development of obesity in overfed suckling Wistar rats. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(8), 1168-1174. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801669>

Schöll, M., Carter, S. F., Westman, E., Rodriguez-Vieitez, E., Almkvist, O., Thordardottir, S., Wall, A., Graff, C., Långström, B., & Nordberg, A. (2015). Early astrogliosis in autosomal dominant Alzheimer's disease measured in vivo by multi-tracer positron emission tomography. *Scientific Reports*, 5, 16404. <https://doi.org/10.1038/srep16404>

Scofield, M. D., & Kalivas, P. W. (2014). Astrocytic Dysfunction and Addiction : Consequences of Impaired Glutamate Homeostasis. *The Neuroscientist*, 20(6), 610-622. <https://doi.org/10.1177/1073858413520347>

Sebastián-Serrano, Á., de Diego-García, L., & Díaz-Hernández, M. (2018). The Neurotoxic Role of Extracellular Tau Protein. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), 998. <https://doi.org/10.3390/ijms19040998>

Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*, 8(6), 595-608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>

Selkoe, D. J., Podlisny, M. B., Joachim, C. L., Vickers, E. A., Lee, G., Fritz, L. C., & Oltersdorf, T. (1988). Beta-amyloid precursor protein of Alzheimer disease occurs as 110- to 135-kilodalton membrane-associated proteins in neural and nonneural tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(19), 7341-7345. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.19.7341>

Semple, B. D., Blomgren, K., Gimlin, K., Ferriero, D. M., & Noble-Haeusslein, L. J. (2013). Brain development in rodents and humans : Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Progress in Neurobiology*, 106-107, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.04.001>

Sennvik, K., Boekhoorn, K., Lasrado, R., Terwel, D., Verhaeghe, S., Korr, H., Schmitz, C., Tomiyama, T., Mori, H., Krugers, H., Joels, M., Ramakers, G. J. A., Lucassen, P. J., & Van Leuven, F. (2007). Tau-4R suppresses proliferation and promotes neuronal differentiation in the hippocampus of tau knockin/knockout mice. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 21(9), 2149-2161. <https://doi.org/10.1096/fj.06-7735com>

Serrano-Pozo, A., Muzikansky, A., Gómez-Isla, T., Growdon, J. H., Betensky, R. A., Frosch, M. P., & Hyman, B. T. (2013). Differential relationships of reactive astrocytes and microglia to fibrillar amyloid deposits in Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 72(6), 462-471. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3182933788>

Shafiei, S. S., Guerrero-Muñoz, M. J., & Castillo-Carranza, D. L. (2017). Tau Oligomers : Cytotoxicity, Propagation, and Mitochondrial Damage. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2017.00083>

Sharma, C., Kim, S., Nam, Y., Jung, U. J., & Kim, S. R. (2021). Mitochondrial Dysfunction as a Driver of Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4850. <https://doi.org/10.3390/ijms22094850>

Sharma, S., Zhuang, Y., & Gomez-Pinilla, F. (2012). High-fat diet transition reduces brain DHA levels associated with altered brain plasticity and behaviour. *Scientific Reports*, 2, 431. <https://doi.org/10.1038/srep00431>

Sheldrake, T. (1739). A Letter from Mr. Timothy Sheldrake to Sir Hans Sloane, Bart. Pr. R. S. &c. Concerning a Monstrous Child Born of a Woman under Sentence of Transportation. *Philosophical Transactions (1683-1775)*, 41, 341-343.

- Shi, Y., Zhang, W., Yang, Y., Murzin, A. G., Falcon, B., Kotecha, A., van Beers, M., Tarutani, A., Kametani, F., Garringer, H. J., Vidal, R., Hallinan, G. I., Lashley, T., Saito, Y., Murayama, S., Yoshida, M., Tanaka, H., Kakita, A., Ikeuchi, T., ... Scheres, S. H. W. (2021). Structure-based classification of tauopathies. *Nature*, 598(7880), 359-363. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03911-7>
- Shigemoto-Mogami, Y., Hoshikawa, K., Goldman, J. E., Sekino, Y., & Sato, K. (2014). Microglia Enhance Neurogenesis and Oligodendrogenesis in the Early Postnatal Subventricular Zone. *The Journal of Neuroscience*, 34(6), 2231-2243. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1619-13.2014>
- Schildrick, M. (2000). Maternal Imagination : Reconceiving First Impressions. *Rethinking History*, 4(3), 243-260. <https://doi.org/10.1080/136425200456958>
- Siddique, K., Guzman, G. L., Gattineni, J., & Baum, M. (2014). Effect of postnatal maternal protein intake on prenatal programming of hypertension. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 21(12), 1499-1507. <https://doi.org/10.1177/1933719114530186>
- Sierksma, A. S. R., Prickaerts, J., Chouliaras, L., Rostamian, S., Delbroek, L., Rutten, B. P. F., Steinbusch, H. W. M., & van den Hove, D. L. A. (2013). Behavioral and neurobiological effects of prenatal stress exposure in male and female APPswe/PS1dE9 mice. *Neurobiology of Aging*, 34(1), 319-337. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.012>
- Sierra, A., Encinas, J. M., Deudero, J. J., Chancey, J. H., Enikolopov, G., Overstreet-Wadiche, L. S., Tsirka, S. E., & Maletic-Savatic, M. (2010). Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell stem cell*, 7(4), 483-495. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.08.014>
- Simeon, D. T., & Grantham-McGregor, S. M. (1990). Nutritional Deficiencies and Children's Behaviour and Mental Development. *Nutrition Research Reviews*, 3(1), 1-24. <https://doi.org/10.1079/NRR19900004>
- Simic, G., Babić Leko, M., Wray, S., Harrington, C., Delalle, I., Jovanov-Milošević, N., Bažadona, D., Buee, L., Silva, R., Di Giovanni, G., Wischik, C., & Hof, P. (2016). Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies. *Biomolecules*, 6, 6. <https://doi.org/10.3390/biom6010006>
- Simpson, J. E., Ince, P. G., Lace, G., Forster, G., Shaw, P. J., Matthews, F., Savva, G., Brayne, C., Wharton, S. B., & MRC Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study Group. (2010). Astrocyte phenotype in relation to Alzheimer-type pathology in the ageing brain. *Neurobiology of Aging*, 31(4), 578-590. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.015>
- Smaga, I., Gawlińska, K., Gawliński, D., Surówka, P., & Filip, M. (2023). A maternal high-fat diet during pregnancy and lactation disrupts short-term memory functions via altered hippocampal glutamatergic signaling in female rat offspring. *Behavioural Brain Research*, 445, 114396. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114396>
- Smart, J. L. (1993). 'Malnutrition, Learning and Behavior' : 25 years on from the MIT Symposium. *Proceedings of the Nutrition Society*, 52(1), 189-199. <https://doi.org/10.1079/PNS19930051>

Smith, B. W., & McManus, J. J. (1975). The effects of litter size on the bioenergetics and water requirements of lactating *Mus musculus*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology*, 51(1), 111-115. [https://doi.org/10.1016/0300-9629\(75\)90422-3](https://doi.org/10.1016/0300-9629(75)90422-3)

Smith, C. A. (1947). Effects of maternal under nutrition upon the newborn infant in Holland (1944-1945). *The Journal of Pediatrics*, 30(3), 229-243. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(47\)80158-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(47)80158-1)

Smith, G. D., & Kuh, D. (2001). Commentary : William Ogilvy Kermack and the childhood origins of adult health and disease. *International Journal of Epidemiology*, 30(4), 696-703. <https://doi.org/10.1093/ije/30.4.696>

Smith, J., Cianflone, K., Biron, S., Hould, F., Lebel, S., Marceau, S., Lescelleur, O., Biertho, Simard, S., Kral, J., & Marceau, P. (2009). Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 94(11), 4275-4283. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0709>

Sofroniew, M. V. (2020). Astrocyte Reactivity : Subtypes, States, and Functions in CNS Innate Immunity. *Trends in Immunology*, 41(9), 758-770. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.07.004>

Sosa, L. J., Cáceres, A., Dupraz, S., Oksdath, M., Quiroga, S., & Lorenzo, A. (2017). The physiological role of the amyloid precursor protein as an adhesion molecule in the developing nervous system. *Journal of Neurochemistry*, 143(1), 11-29. <https://doi.org/10.1111/jnc.14122>

Soto, M., Cai, W., Konishi, M., & Kahn, C. R. (2019). Insulin signaling in the hippocampus and amygdala regulates metabolism and neurobehavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(13), 6379-6384. <https://doi.org/10.1073/pnas.1817391116>

Souza, L. L., Moura, E. G., & Lisboa, P. C. (2022). Litter Size Reduction as a Model of Overfeeding during Lactation and Its Consequences for the Development of Metabolic Diseases in the Offspring. *Nutrients*, 14(10), 2045. <https://doi.org/10.3390/nu14102045>

Spangenberg, E. E., Lee, R. J., Najafi, A. R., Rice, R. A., Elmore, M. R. P., Blurton-Jones, M., West, B. L., & Green, K. N. (2016). Eliminating microglia in Alzheimer's mice prevents neuronal loss without modulating amyloid- β pathology. *Brain: A Journal of Neurology*, 139(Pt 4), 1265-1281. <https://doi.org/10.1093/brain/aww016>

St George-Hyslop, P., Haines, J., Rogaev, E., Mortilla, M., Vaula, G., Pericak-Vance, M., Foncin, J. F., Montesi, M., Bruni, A., Sorbi, S., Rainero, I., Pinessi, L., Pollen, D., Polinsky, R., Nee, L., Kennedy, J., Macciardi, F., Rogaeva, E., Liang, Y., ... Crapper McLachlan, D. (1992). Genetic evidence for a novel familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Nature Genetics*, 2(4), 330-334. <https://doi.org/10.1038/ng1292-330>

Stefanoska, K., Volkerling, A., Bertz, J., Poljak, A., Ke, Y. D., Ittner, L. M., & Ittner, A. (2018). An N-terminal motif unique to primate tau enables differential protein-protein interactions. *The Journal of Biological Chemistry*, 293(10), 3710-3719. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.001784>

Stevanović-Silva, J., Beleza, J., Coxito, P., Oliveira, P. J., Ascensão, A., & Magalhães, J. (2023). Gestational Exercise Antagonises the Impact of Maternal High-Fat High-Sucrose Diet on Liver

Mitochondrial Alterations and Quality Control Signalling in Male Offspring. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(2), 1388. <https://doi.org/10.3390/ijerph20021388>

Stevens, B., Allen, N. J., Vazquez, L. E., Howell, G. R., Christopherson, K. S., Nouri, N., Micheva, K. D., Mehalow, A. K., Huberman, A. D., Stafford, B., Sher, A., Litke, A. M., Lambris, J. D., Smith, S. J., John, S. W. M., & Barres, B. A. (2007). The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell*, 131(6), 1164-1178. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.10.036>

Stocher, D. P., Klein, C. P., Saccomori, A. B., August, P. M., Martins, N. C., Couto, P. R. G., Hagen, M. E. K., & Matté, C. (2018). Maternal high-salt diet alters redox state and mitochondrial function in newborn rat offspring's brain. *The British Journal of Nutrition*, 119(9), 1003-1011. <https://doi.org/10.1017/S0007114518000235>

Strauss, A. (2021). Obesity in pregnant women: Maternal, fetal, and transgenerational consequences. *European Journal of Clinical Nutrition*, 75(12), 1681-1683. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-01015-z>

Su, B., Wang, X., Drew, K. L., Perry, G., Smith, M. A., & Zhu, X. (2008). Physiological regulation of tau phosphorylation during hibernation. *Journal of Neurochemistry*, 105(6), 2098-2108. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05294.x>

Sun, N., Youle, R. J., & Finkel, T. (2016). The Mitochondrial Basis of Aging. *Molecular cell*, 61(5), 654-666. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.01.028>

Sun, W., Ban, J.-B., Zhang, N., Zu, Y.-K., & Sun, W.-X. (2014). Perinatal exposure to Di-(2-ethylhexyl)-Phthalate leads to cognitive dysfunction and phospho-tau level increase in aged rats. *Environmental Toxicology*, 29(5), 596-603. <https://doi.org/10.1002/tox.21785>

Sun, X., Chen, W.-D., & Wang, Y.-D. (2015). β -Amyloid: The Key Peptide in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology*, 6. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2015.00221>

Sun, Y., Guo, Y., Feng, X., Jia, M., Ai, N., Dong, Y., Zheng, Y., Fu, L., Yu, B., Zhang, H., Wu, J., Yu, X., Wu, H., & Kong, W. (2020). The behavioural and neuropathologic sexual dimorphism and absence of MIP-3 α in tau P301S mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 17, 72. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01749-w>

Sydow, A., Van der Jeugd, A., Zheng, F., Ahmed, T., Balschun, D., Petrova, O., Drexler, D., Zhou, L., Rune, G., Mandelkow, E., D'Hooze, R., Alzheimer, C., & Mandelkow, E.-M. (2011). Tau-induced defects in synaptic plasticity, learning, and memory are reversible in transgenic mice after switching off the toxic Tau mutant. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(7), 2511-2525. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5245-10.2011>

Szabo, L., Eckert, A., & Grimm, A. (2020). Insights into Disease-Associated Tau Impact on Mitochondria. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6344. <https://doi.org/10.3390/ijms21176344>

Tai, H.-C., Serrano-Pozo, A., Hashimoto, T., Frosch, M. P., Spires-Jones, T. L., & Hyman, B. T. (2012). The synaptic accumulation of hyperphosphorylated tau oligomers in Alzheimer disease is

associated with dysfunction of the ubiquitin-proteasome system. *The American Journal of Pathology*, 181(4), 1426-1435. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.06.033>

Takei, Y., Teng, J., Harada, A., & Hirokawa, N. (2000). Defects in Axonal Elongation and Neuronal Migration in Mice with Disrupted tau and map1b Genes. *The Journal of Cell Biology*, 150(5), 989-1000.

Talantova, M., Sanz-Blasco, S., Zhang, X., Xia, P., Akhtar, M. W., Okamoto, S., Dziewczapolski, G., Nakamura, T., Cao, G., Pratt, A. E., Kang, Y.-J., Tu, S., Molokanova, E., McKercher, S. R., Hires, S. A., Sason, H., Stouffer, D. G., Buczynski, M. W., Solomon, J. P., ... Lipton, S. A. (2013). A β induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(27), E2518-2527. <https://doi.org/10.1073/pnas.1306832110>

T

Talbot, K., Wang, H.-Y., Kazi, H., Han, L.-Y., Bakshi, K. P., Stucky, A., Fuino, R. L., Kawaguchi, K. R., Samoyedny, A. J., Wilson, R. S., Arvanitakis, Z., Schneider, J. A., Wolf, B. A., Bennett, D. A., Trojanowski, J. Q., & Arnold, S. E. (2012). Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(4), 1316-1338. <https://doi.org/10.1172/JCI59903>

Tamashiro, K. L. K., & Moran, T. H. (2010). Perinatal environment and its influences on metabolic programming of offspring. *Physiology & Behavior*, 100(5), 560-566. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.04.008>

Tan, E. C. K., Qiu, C., Liang, Y., Wang, R., Bell, J. S., Fastbom, J., Fratiglioni, L., & Johnell, K. (2018). Antihypertensive Medication Regimen Intensity and Incident Dementia in an Older Population. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(7), 577-583. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.11.017>

Tanzi, R. E., Gusella, J. F., Watkins, P. C., Bruns, G. A., St George-Hyslop, P., Van Keuren, M. L., Patterson, D., Pagan, S., Kurnit, D. M., & Neve, R. L. (1987). Amyloid beta protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science (New York, N.Y.)*, 235(4791), 880-884. <https://doi.org/10.1126/science.2949367>

Teicher, M. H., & Kenny, J. T. (1978). Effect of reduced litter size on the suckling behaviour of developing rats. *Nature*, 275(5681), Article 5681. <https://doi.org/10.1038/275644a0>

Teravskis, P. J., Ashe, K. H., & Liao, D. (2020). The Accumulation of Tau in Postsynaptic Structures—A Common Feature in Multiple Neurodegenerative Diseases? *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 26(5-6), 503-520. <https://doi.org/10.1177/1073858420916696>

Thal, D. R., Holzer, M., Rüb, U., Waldmann, G., Günzel, S., Zedlick, D., & Schober, R. (2000). Alzheimer-Related τ -Pathology in the Perforant Path Target Zone and in the Hippocampal Stratum Oriens and Radiatum Correlates with Onset and Degree of Dementia. *Experimental Neurology*, 163(1), 98-110. <https://doi.org/10.1006/exnr.2000.7380>

Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58(12), 1791-1800. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.12.1791>

Thau, L., Reddy, V., & Singh, P. (2023). Anatomy, Central Nervous System. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542179/>

Tian, Y.-H., Baek, J.-H., Lee, S.-Y., & Jang, C.-G. (2010). Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse (New York, N.Y.)*, 64(6), 432-439. <https://doi.org/10.1002/syn.20746>

Tini, G., Scagliola, R., Monacelli, F., La Malfa, G., Porto, I., Brunelli, C., & Rosa, G. M. (2020). Alzheimer's Disease and Cardiovascular Disease : A Particular Association. *Cardiology Research and Practice*, 2020, 2617970. <https://doi.org/10.1155/2020/2617970>

Toda, T., Parylak, S., Linker, S. B., & Gage, F. H. (2019). The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease. *Molecular psychiatry*, 24(1), 67-87. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0036-2>

Todorova, V., & Blokland, A. (2017). Mitochondria and Synaptic Plasticity in the Mature and Aging Nervous System. *Current Neuropharmacology*, 15(1), 166-173. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160414111821>

Toni, N. (2000). Modifications morphologiques associées à la plasticité synaptique. http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2000/ToniN/these_front.html

Toni, N., & Schinder, A. F. (2016). Maturation and Functional Integration of New Granule Cells into the Adult Hippocampus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(1), a018903. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018903>

Tozuka, Y., Kumon, M., Wada, E., Onodera, M., Mochizuki, H., & Wada, K. (2010). Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring. *Neurochemistry International*, 57(3), 235-247. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.05.015>

Tozuka, Y., Wada, E., & Wada, K. (2009). Diet-induced obesity in female mice leads to peroxidized lipid accumulations and impairment of hippocampal neurogenesis during the early life of their offspring. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 23(6), 1920-1934. <https://doi.org/10.1096/fj.08-124784>

Tracy, T. E., Madero-Pérez, J., Swaney, D. L., Chang, T. S., Moritz, M., Konrad, C., Ward, M. E., Stevenson, E., Hüttenhain, R., Kauwe, G., Mercedes, M., Sweetland-Martin, L., Chen, X., Mok, S.-A., Wong, M. Y., Telpoukhovskaia, M., Min, S.-W., Wang, C., Dongmin Sohn, P., ... Gan, L. (2022). Tau interactome maps synaptic and mitochondrial processes associated with neurodegeneration. *Cell*, 185(4), 712-728.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.041>

Tremblay, M.-È. (2011). The role of microglia at synapses in the healthy CNS : Novel insights from recent imaging studies. *Neuron Glia Biology*, 7(1), 67-76. <https://doi.org/10.1017/S1740925X12000038>

Trojan, E., Curzytek, K., Cieřlik, P., Wierońska, J., Graff, J., Lasoń, W., Saito, T., Saido, T., & Basta-Kaim, A. (2023). Prenatal stress aggravates age-dependent cognitive decline, insulin signaling dysfunction, and the pro-inflammatory response in the APPNL-F/NL-F mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 184, 106219. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106219>

Tyanova, S., Temu, T., Sinitcyn, P., Carlson, A., Hein, M. Y., Geiger, T., Mann, M., & Cox, J. (2016). The Perseus computational platform for comprehensive analysis of (prote)omics data. *Nature Methods*, 13(9), Article 9. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3901>

Tzioras, M., McGeachan, R. I., Durrant, C. S., & Spires-Jones, T. L. (2023). Synaptic degeneration in Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology*, 19(1), 19-38. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00749-z>

U

Ueno, M., Fujita, Y., Tanaka, T., Nakamura, Y., Kikuta, J., Ishii, M., & Yamashita, T. (2013). Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development. *Nature Neuroscience*, 16(5), 543-551. <https://doi.org/10.1038/nn.3358>

Uversky, V. N. (2015). Intrinsically disordered proteins and their (disordered) proteomes in neurodegenerative disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2015.00018>

V

Valenza, M., Marullo, M., Di Paolo, E., Cesana, E., Zuccato, C., Biella, G., & Cattaneo, E. (2015). Disruption of astrocyte-neuron cholesterol cross talk affects neuronal function in Huntington's disease. *Cell Death and Differentiation*, 22(4), 690-702. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.162>

Val-Laillet, D., Besson, M., Guérin, S., Coquery, N., Randuineau, G., Kanzari, A., Quesnel, H., Bonhomme, N., Bolhuis, J. E., Kemp, B., Blat, S., Le Huërou-Luron, I., & Clouard, C. (2017). A maternal Western diet during gestation and lactation modifies offspring's microbiota activity, blood lipid levels, cognitive responses, and hippocampal neurogenesis in Yucatan pigs. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 31(5), 2037-2049. <https://doi.org/10.1096/fj.201601015R>

Van der Jeugd, A., Ahmed, T., Burnouf, S., Belarbi, K., Hamdame, M., Grosjean, M.-E., Humez, S., Balschun, D., Blum, D., Buée, L., & D'Hooze, R. (2011). Hippocampal tauopathy in tau transgenic mice coincides with impaired hippocampus-dependent learning and memory, and attenuated late-phase long-term depression of synaptic transmission. *Neurobiology of Learning and Memory*, 95(3), 296-304. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.12.005>

Van der Jeugd, A., Blum, D., Raison, S., Eddarkaoui, S., Buée, L., & D'Hooze, R. (2013). Observations in THY-Tau22 mice that resemble behavioral and psychological signs and symptoms of dementia. *Behavioural Brain Research*, 242, 34-39. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.12.008>

Van der Jeugd, A., Hochgräfe, K., Ahmed, T., Decker, J. M., Sydow, A., Hofmann, A., Wu, D., Messing, L., Balschun, D., D'Hooge, R., & Mandelkow, E.-M. (2012). Cognitive defects are reversible in inducible mice expressing pro-aggregant full-length human Tau. *Acta Neuropathologica*, 123(6), 787-805. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-0987-3>

Van der Jeugd, A., Vermaercke, B., Derisbourg, M., Lo, A. C., Hamdane, M., Blum, D., Buée, L., & D'Hooge, R. (2013). Progressive age-related cognitive decline in tau mice. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 37(4), 777-788. <https://doi.org/10.3233/JAD-130110>

van Oostrum, M., Blok, T. M., Giandomenico, S. L., Tom Dieck, S., Tushev, G., Fürst, N., Langer, J. D., & Schuman, E. M. (2023). The proteomic landscape of synaptic diversity across brain regions and cell types. *Cell*, 186(24), 5411-5427.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.028>

Vautheny, A., Duwat, C., Aurégan, G., Joséphine, C., Hérard, A.-S., Jan, C., Mitja, J., Gipchtein, P., Gaillard, M.-C., Buée, L., Blum, D., Hantraye, P., Bonvento, G., Brouillet, E., Cambon, K., & Bemelmans, A.-P. (2021). THY-Tau22 mouse model accumulates more tauopathy at late stage of the disease in response to microglia deactivation through TREM2 deficiency. *Neurobiology of Disease*, 155, 105398. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105398>

Viana da Silva, S., Haberl, M. G., Zhang, P., Bethge, P., Lemos, C., Gonçalves, N., Gorlewicz, A., Malezieux, M., Gonçalves, F. Q., Grosjean, N., Blanchet, C., Frick, A., Nägerl, U. V., Cunha, R. A., & Mulle, C. (2016). Early synaptic deficits in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease involve neuronal adenosine A2A receptors. *Nature Communications*, 7(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/ncomms11915>

Viberg, H., Fredriksson, Buratovic, S., & Eriksson, P. (2011). Dose-dependent behavioral disturbances after a single neonatal Bisphenol A dose. *Toxicology*, 290(2-3), 187-194. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.09.006>

Vipin, V. A., Blesson, C. S., & Yallampalli, C. (2022). Maternal low protein diet and fetal programming of lean type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*, 13(3), 185-202. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i3.185>

Vogels, T., Murgoci, A.-N., & Hromádka, T. (2019). Intersection of pathological tau and microglia at the synapse. *Acta Neuropathologica Communications*, 7(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0754-y>

Vogt, M. C., Paeger, L., Hess, S., Steculorum, S. M., Awazawa, M., Hampel, B., Neupert, S., Nicholls, H. T., Mauer, J., Hausen, A. C., Predel, R., Kloppenburg, P., Horvath, T. L., & Brüning, J. C. (2014). Neonatal insulin action impairs hypothalamic neurocircuit formation in response to maternal high-fat feeding. *Cell*, 156(3), 495-509. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.008>

W

Walton, A., & Hammond, J. (1997). The maternal effects on growth and conformation in shire horse-shetland pony crosses. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B - Biological Sciences*, 125(840), 311-335. <https://doi.org/10.1098/rspb.1938.0029>

- Wan, Y., Wu, Z., Li, X., & Zhao, P. (2023). Maternal sevoflurane exposure induces neurotoxicity in offspring rats via the CB1R/CDK5/p-tau pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.1066713>
- Wang, C., Zong, S., Cui, X., Wang, X., Wu, S., Wang, L., Liu, Y., & Lu, Z. (2023). The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1117172>
- Wang, J. Z., Grundke-Iqbal, I., & Iqbal, K. (1996). Glycosylation of microtubule-associated protein tau : An abnormal posttranslational modification in Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, 2(8), 871-875. <https://doi.org/10.1038/nm0896-871>
- Wang, Y., & Mandelkow, E. (2016). Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews. Neuroscience*, 17(1), 5-21. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>
- Ward, E., Yang, N., Muhlhausler, B. S., Leghi, G. E., Netting, M. J., Elmes, M. J., & Langley-Evans, S. C. (2021). Acute changes to breast milk composition following consumption of high-fat and high-sugar meals. *Maternal & Child Nutrition*, 17(3), e13168. <https://doi.org/10.1111/mcn.13168>
- Wattez, J. S., Delmont, A., Bouvet, M., Beseme, O., Goers, S., Delahaye, F., Laborie, C., Lesage, J., Foligné, B., Breton, C., Metges, C. C., Vieau, D., & Pinet, F. (2015). Maternal perinatal undernutrition modifies lactose and serotransferrin in milk : Relevance to the programming of metabolic diseases? *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 308(5), E393-401. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00452.2014>
- Wegmann, S., Biernat, J., & Mandelkow, E. (2021). A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 69, 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.03.003>
- Weingarten, M. D., Lockwood, A. H., Hwo, S. Y., & Kirschner, M. W. (1975). A protein factor essential for microtubule assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72(5), 1858-1862.
- Weinhard, L., di Bartolomei, G., Bolasco, G., Machado, P., Schieber, N. L., Neniskyte, U., Exiga, M., Vadasiute, A., Raggioli, A., Schertel, A., Schwab, Y., & Gross, C. T. (2018). Microglia remodel synapses by presynaptic trogocytosis and spine head filopodia induction. *Nature Communications*, 9(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03566-5>
- Wes, P. D., Easton, A., Corradi, J., Barten, D. M., Devidze, N., DeCarr, L. B., Truong, A., He, A., Barrezueta, N. X., Polson, C., Bourin, C., Flynn, M. E., Keenan, S., Lidge, R., Meredith, J., Natale, J., Sankaranarayanan, S., Cadelina, G. W., Albright, C. F., & Cacace, A. M. (2014). Tau overexpression impacts a neuroinflammation gene expression network perturbed in Alzheimer's disease. *PloS One*, 9(8), e106050. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106050>
- Wesseling, H., Mair, W., Kumar, M., Schlaffner, C. N., Tang, S., Beerepoot, P., Fatou, B., Guise, A. J., Cheng, L., Takeda, S., Muntel, J., Rotunno, M. S., Dujardin, S., Davies, P., Kosik, K. S., Miller, B. L., Berretta, S., Hedreen, J. C., Grinberg, L. T., ... Steen, J. A. (2020). Tau PTM Profiles Identify Patient Heterogeneity and Stages of Alzheimer's Disease. *Cell*, 183(6), 1699-1713.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.029>

Westerfield, K. L., Koenig, K., & Oh, R. (2018). Breastfeeding : Common Questions and Answers. *American Family Physician*, 98(6), 368-376. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/0915/p368.html>

Wible, C. G. (2013). Hippocampal Physiology, Structure and Function and the Neuroscience of Schizophrenia : A Unified Account of Declarative Memory Deficits, Working Memory Deficits and Schizophrenic Symptoms. *Behavioral Sciences*, 3(2), 298-315. <https://doi.org/10.3390/bs3020298>

Wijenayake, S., Rahman, M. F., Lum, C. M. W., De Vega, W. C., Sasaki, A., & McGowan, P. O. (2020). Maternal high-fat diet induces sex-specific changes to glucocorticoid and inflammatory signaling in response to corticosterone and lipopolysaccharide challenge in adult rat offspring. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), 116. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01798-1>

Winther, G., Elfving, B., Müller, H. K., Lund, S., & Wegener, G. (2018). Maternal High-fat Diet Programs Offspring Emotional Behavior in Adulthood. *Neuroscience*, 388, 87-101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.07.014>

Wlodarczyk, A., Holtman, I. R., Krueger, M., Yogev, N., Bruttger, J., Khorooshi, R., Benmamar-Badel, A., de Boer-Bergsma, J. J., Martin, N. A., Karram, K., Kramer, I., Boddeke, E. W., Waisman, A., Eggen, B. J., & Owens, T. (2017). A novel microglial subset plays a key role in myelinogenesis in developing brain. *The EMBO Journal*, 36(22), 3292-3308. <https://doi.org/10.15252/embj.201696056>

Wolfe, M. S. (2019). Dysfunctional γ -secretase in familial Alzheimer's disease. *Neurochemical research*, 44(1), 5-11. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2511-1>

Woods, Y. L., Cohen, P., Becker, W., Jakes, R., Goedert, M., Wang, X., & Proud, C. G. (2001). The kinase DYRK phosphorylates protein-synthesis initiation factor eIF2Bepsilon at Ser539 and the microtubule-associated protein tau at Thr212 : Potential role for DYRK as a glycogen synthase kinase 3-priming kinase. *The Biochemical Journal*, 355(Pt 3), 609-615. <https://doi.org/10.1042/bj3550609>

World Health Organization. (2019). GHE: Life expectancy and healthy life expectancy. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-life-expectancy-and-healthy-life-expectancy>

World Health Organization. (2020). Malnutrition. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/malnutrition>

World Health Organization. (2021). Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

World Health Organization. (2022). Ageing and health. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>

World Health Organization. (2023). La démence. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

World Obesity Federation. (2020). World Obesity Day : 'All countries significantly off track to meet 2025 WHO targets on Obesity'. <https://www.worldobesity.org/news/world-obesity-day-all-countries-significantly-off-track-to-meet-2025-who-targets-on-obesity>

Wu, J., Basha, Md. R., Brock, B., Cox, D. P., Cardozo-Pelaez, F., McPherson, C. A., Harry, J., Rice, D. C., Maloney, B., Chen, D., Lahiri, D. K., & Zawia, N. H. (2008). Alzheimer's Disease (AD)-Like Pathology in Aged Monkeys after Infantile Exposure to Environmental Metal Lead (Pb) : Evidence for a Developmental Origin and Environmental Link for AD. *The Journal of Neuroscience*, 28(1), 3-9. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4405-07.2008>

Wu, M., Zhang, M., Yin, X., Chen, K., Hu, Z., Zhou, Q., Cao, X., Chen, Z., & Liu, D. (2021). The role of pathological tau in synaptic dysfunction in Alzheimer's diseases. *Translational Neurodegeneration*, 10, 45. <https://doi.org/10.1186/s40035-021-00270-1>

Xia, L., Zhang, F., Li, Y., Mo, Y., Zhang, L., Li, Q., Luo, M., Hou, X., Du, Z., Deng, J., & Hao, E. (2023). A new perspective on Alzheimer's disease: m6A modification. *Frontiers in Genetics*, 14. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2023.1166831>

X

Xu, X., Zhang, J., Wang, Y., Ye, Y., & Luo, Q. (2010). Perinatal exposure to bisphenol-A impairs learning-memory by concomitant down-regulation of N-methyl-D-aspartate receptors of hippocampus in male offspring mice. *Hormones and Behavior*, 58(2), 326-333. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.02.012>

Xu, Y., Yang, D., Wang, L., Król, E., Mazidi, M., Li, L., Huang, Y., Niu, C., Liu, X., Lam, S. M., Shui, G., Douglas, A., & Speakman, J. R. (2023). Maternal High Fat Diet in Lactation Impacts Hypothalamic Neurogenesis and Neurotrophic Development, Leading to Later Life Susceptibility to Obesity in Male but Not Female Mice. *Advanced Science*, n/a(n/a), 2305472. <https://doi.org/10.1002/advs.202305472>

Xue, J., Guo, H., Gao, Y., Wang, X., Cui, H., Chen, Z., Wang, B., & Xiang, J. (2019). Altered Directed Functional Connectivity of the Hippocampus in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Resting-State fMRI Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2019.00326>

Xue, J., Zhang, L., Xie, X., Gao, Y., Jiang, L., Wang, J., Wang, Y., Gao, R., Yu, J., & Xiao, H. (2020). Prenatal bisphenol A exposure contributes to Tau pathology : Potential roles of CDK5/GSK3 β /PP2A axis in BPA-induced neurotoxicity. *Toxicology*, 438, 152442. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152442>

Y

Yagishita, S., Murayama, M., Ebihara, T., Maruyama, K., & Takashima, A. (2015). Glycogen Synthase Kinase 3 β -mediated Phosphorylation in the Most C-terminal Region of Protein Interacting with C Kinase 1 (PICK1) Regulates the Binding of PICK1 to Glutamate Receptor Subunit GluA2. *The Journal of Biological Chemistry*, 290(49), 29438-29448. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.619668>

Yan, S. D., Chen, X., Schmidt, A. M., Brett, J., Godman, G., Zou, Y. S., Scott, C. W., Caputo, C., Frappier, T., & Smith, M. A. (1994). Glycated tau protein in Alzheimer disease : A mechanism for induction

of oxidant stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(16), 7787-7791. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.16.7787>

Yan, Y., Hulbert, J. C., Zhuang, K., Liu, W., Wei, D., Qiu, J., Anderson, M. C., & Yang, W. (2023). Reduced hippocampal-cortical connectivity during memory suppression predicts the ability to forget unwanted memories. *Cerebral Cortex*, 33(8), 4189-4201. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac336>

Z

Zambrano, E., Bautista, C. J., Deás, M., Martínez-Samayoa, P. M., González-Zamorano, M., Ledesma, H., Morales, J., Larrea, F., & Nathanielsz, P. W. (2006). A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex- and window of exposure-specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat. *The Journal of Physiology*, 571(Pt 1), 221-230. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.100313>

Zappettini, S., Faivre, E., Ghestem, A., Carrier, S., Buée, L., Blum, D., Esclapez, M., & Bernard, C. (2019). Caffeine Consumption During Pregnancy Accelerates the Development of Cognitive Deficits in Offspring in a Model of Tauopathy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2019.00438>

Zhang, H., Cao, Y., Ma, L., Wei, Y., & Li, H. (2021). Possible Mechanisms of Tau Spread and Toxicity in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 707268. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.707268>

Zhang, H., Wei, W., Zhao, M., Ma, L., Jiang, X., Pei, H., Cao, Y., & Li, H. (2021). Interaction between A β and Tau in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *International Journal of Biological Sciences*, 17(9), 2181-2192. <https://doi.org/10.7150/ijbs.57078>

Zhang, L., Tu, R., Wang, Y., Hu, Y., Li, X., Cheng, X., Yin, Y., Li, W., & Huang, H. (2017). Early-Life Exposure to Lead Induces Cognitive Impairment in Elder Mice Targeting SIRT1 Phosphorylation and Oxidative Alterations. *Frontiers in Physiology*, 8, 446. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00446>

Zhang, S., Lin, T., Zhang, Y., Liu, X., & Huang, H. (2022). Effects of parental overweight and obesity on offspring's mental health: A meta-analysis of observational studies. *PLOS ONE*, 17(12), e0276469. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276469>

Zhang, X., Zhang, Y., Liu, S., Bulloj, A., Tong, G. G., Zhang, Z., Liao, F.-F., & Xu, H. (2006). Tumor suppressor PTEN affects tau phosphorylation: Deficiency in the phosphatase activity of PTEN increases aggregation of an FTDP-17 mutant Tau. *Molecular Neurodegeneration*, 1(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-1-7>

Zheng, H., & Koo, E. H. (2006). The amyloid precursor protein: Beyond amyloid. *Molecular Neurodegeneration*, 1, 5. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-1-5>

Zheng, J., & Xiao, X. (2019, janvier 5). Brain Hypothalamic Proopiomelanocortin and High-Fat Diet on Methylation in Offspring as Epigenetic Modifications. *Handbook of Nutrition, Diet and Epigenetics*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-31143-2_110-1

Zhou, Y., Zhu, H., Wu, H.-Y., Jin, L.-Y., Chen, B., Pang, H.-Y., Ming, Z.-H., Cheng, Y., Zhou, C.-L., Guo, M.-X., Huang, Y.-T., Yu, D.-Q., Sheng, J.-Z., & Huang, H.-F. (2018). Diet-Induced Paternal Obesity Impairs Cognitive Function in Offspring by Mediating Epigenetic Modifications in Spermatozoa. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 26(11), 1749-1757. <https://doi.org/10.1002/oby.22322>

Zhou, Z., Chan, C. H., Ma, Q., Xu, X., Xiao, Z., & Tan, E.-K. (2011). The roles of amyloid precursor protein (APP) in neurogenesis, implications to pathogenesis and therapy of Alzheimer disease (AD). *Cell Adhesion & Migration*, 5(4), 280-292. <https://doi.org/10.4161/cam.5.4.16986>

ANNEXES



Early-Life Environment Influence on Late-Onset Alzheimer's Disease

Thibaut Gauvrit^{1,2}, Hamza Benderradji^{1,2}, Luc Buée^{1,2}, David Blum^{1,2} and Didier Vieau^{1,2*}

¹Inserm, CHU Lille, U1172 LiNCog—Lille Neuroscience and Cognition, Université de Lille, Lille, France, ²Alzheimer and Tauopathies, LabEx DISTALZ, Lille, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Elena Zambrano,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
(INCMNSZ), Mexico

Reviewed by:

Sofía Díaz Cintra,
National Autonomous University of
Mexico, Mexico
Andrea Fuso,
Sapienza University of Rome, Italy

*Correspondence:

Didier Vieau
didier.vieau@univ-lille.fr

Specialty section:

This article was submitted to
Epigenomics and Epigenetics,
a section of the journal
Frontiers in Cell and Developmental
Biology

Received: 13 December 2021

Accepted: 27 January 2022

Published: 17 February 2022

Citation:

Gauvrit T, Benderradji H, Buée L,
Blum D and Vieau D (2022) Early-Life
Environment Influence on Late-Onset
Alzheimer's Disease.
Front. Cell Dev. Biol. 10:834661.
doi: 10.3389/fcell.2022.834661

With the expand of the population's average age, the incidence of neurodegenerative disorders has dramatically increased over the last decades. Alzheimer disease (AD) which is the most prevalent neurodegenerative disease is mostly sporadic and primarily characterized by cognitive deficits and neuropathological lesions such as amyloid β ($A\beta$) plaques and neurofibrillary tangles composed of hyper- and/or abnormally phosphorylated Tau protein. AD is considered a complex disease that arises from the interaction between environmental and genetic factors, modulated by epigenetic mechanisms. Besides the well-described cognitive decline, AD patients also exhibit metabolic impairments. Metabolic and cognitive perturbations are indeed frequently observed in the Developmental Origin of Health and Diseases (DOHaD) field of research which proposes that environmental perturbations during the perinatal period determine the susceptibility to pathological conditions later in life. In this review, we explored the potential influence of early environmental exposure to risk factors (maternal stress, malnutrition, xenobiotics, chemical factors . . .) and the involvement of epigenetic mechanisms on the programming of late-onset AD. Animal models indicate that offspring exposed to early-life stress during gestation and/or lactation increase both AD lesions, lead to defects in synaptic plasticity and finally to cognitive impairments. This long-lasting epigenetic programming could be modulated by factors such as nutraceuticals, epigenetic modifiers or psychosocial behaviour, offering thus future therapeutic opportunity to protect from AD development.

Keywords: Alzheimer disease, perinatal environment, epigenetic mechanisms, early-life stress, tau, amyloid- β

INTRODUCTION

Alzheimer disease (AD), for which only symptomatic treatments are currently available, is a chronic neurodegenerative disorder and the most prevalence form of dementia. In 2020, there were over 50 million people worldwide living with dementia and this number is estimated to double every 20 years (World Health Organization, 2021). AD is a major health problem characterized by the progressive and irreversible development of neuronal damages, leading to the decline in cognitive functions, notably memory. AD, whose diagnosis is firmly established post-mortem, is defined by the extracellular accumulation of amyloid β ($A\beta$) peptides into extracellular amyloid plaques (Checler, 1995) and the presence of neuronal neurofibrillary tangles (NFT) made up of intraneuronal fibrillar aggregates of hyper- and/or abnormally phosphorylated Tau proteins (« Tau pathology »), a common feature of other neurodegenerative disorders called tauopathies (Sergeant et al., 2008). In AD, spreading of the neurofibrillary lesions in the cortex (first entorhinal cortex, then hippocampus and lastly neocortex) fits to the progression of the

symptoms, supporting that Tau pathology is indeed instrumental in cognitive alterations (for review Colin et al., 2020). In agreement, Tau pathology development impairs various forms of synaptic plasticity and cognitive behaviors in mouse models (Polydoro et al., 2009; Hoover et al., 2010; Van der Jeugd et al., 2011; Burnouf et al., 2013; Lo et al., 2013; Van der Jeugd et al., 2013). In most cases, AD appears as a multifactorial disease resulting from the complex interaction between genetic predisposition and epigenetic environmental factors (Reitz et al., 2011; Armstrong, 2019). Epidemiological studies identified protective factors such as exercise, intellectual activities and consumption of fish or caffeine (La Rue, 2010; Flaten et al., 2014; Najar et al., 2019). By contrast, life-stresses, preceding clinical manifestation of AD, drive the progression of the disease and can exacerbate symptoms (Reitz and Mayeux, 2009; Reitz et al., 2011). In addition, apart from aging itself, cardiovascular dysfunctions such as obesity, hypertension and diabetes have been suggested as important risk factors for AD (Craft et al., 1998; Tortelli et al., 2017; Flores-Dorantes et al., 2020; Livingston et al., 2020; Tini et al., 2020). It is also notable that AD patients have been reported to exhibit altered glucose metabolism (Bucht et al., 1983; Craft et al., 1992; Craft et al., 1998; Matsuzaki et al., 2010) and even present an increased prevalence to develop type 2 diabetes (Janson et al., 2004). Presence of cognitive and metabolic alterations in AD patients fits with the “Type 3 diabetes” concept, stating that AD brain is insulin-resistant (Talbot et al., 2012; de la Monte, 2014; de la Monte et al., 2018; Nguyen et al., 2020). Although the pathophysiological mechanisms linking AD, insulin resistance and impaired glucose homeostasis remain to be clarified, it has been reported that A β oligomers impair insulin signalling by promoting insulin neuronal receptor internalization (Zhao et al., 2008) and inhibit insulin receptor substrate (IRS) 1 (Bomfim et al., 2012). In addition, using Tau knock-out mice, we and others showed that Tau loss-of-function, which is likely a consequence of Tau aggregation, might contribute to brain insulin sensitivity and metabolic impairments (Marciniak et al., 2017; Wijesekara et al., 2018; Wijesekara et al., 2021); an effect reversed by human Tau re-expression (Wijesekara et al., 2021). In line, the H1 Tau haplotype was associated to the glucose homeostasis in humans (Marciniak et al., 2017).

Interestingly, the pioneering epidemiological studies of David Barker in the early 90s established a relationship between intra-uterine-growth retardation (IUGR) and cardiovascular diseases in adulthood paving the way to a new field of research now known as DOHaD (for Developmental Origin of Health and Diseases) stating that environment during early life may shape the rest of our life (Barker, 2007). In accordance, numerous epidemiological studies in humans and experimental works in animals have clearly reinforced the idea that adverse perinatal environment, such as maternal stress, exposure to toxics and early-life malnutrition, has long-term consequences and may program, in the offspring, chronic adult diseases such as glucose dyshomeostasis and energy metabolism impairments but also cognitive disorders (Moody et al., 2017; Gawlińska et al., 2021b), all being encountered in AD patients. In light of these observations, altered perinatal neurodevelopment might

sensitize to the occurrence of late-onset AD (Moceri et al., 2000; Landrigan et al., 2005; Miller and O’Callaghan, 2008; Modgil et al., 2014; Athanasopoulos et al., 2016) presumably *via* epigenetic mechanisms (Gapp et al., 2014; Lemche, 2018). In this review, we will summarize the most recent data suggesting that AD, that is usually associated with metabolic impairments developing at the adult stage and aging, may also date back to very early life. The identification of early mechanisms linking parental environment with modification of brain’s epigenetic landscape in the offspring may offer new therapeutic strategies to prevent the progression of AD and other neurodegenerative diseases.

TAU AND ABPP DURING EARLY-NEURODEVELOPMENT

Maturation of central nervous system (CNS) and establishment of neuronal connections that vary in a region-specific manner can be divided schematically in two major developmental time-periods. The first period that occurs predominantly in the embryonic developmental stages in rodents and within the first two trimesters in humans, is dedicated to neurogenesis, neuronal migration and polarization whereas the second period covering lactation in rodents and the last trimester of gestation in humans is involved in intense neurite stabilization, synapse formation and establishment of brain circuitry (de Graaf-Peters and Hadders-Algra, 2006; Metzger, 2010; Cisneros-Franco et al., 2020). This indicates that the perinatal period covering both gestation and lactation constitutes a particularly sensitive critical time-window during which environmental perturbations may modify brain circuitry and may thus exert long-lasting effects on brain function, synaptic plasticity, homeostasis regulation and cognitive functions. Although the role of Tau and the metabolism of amyloid- β precursor protein (A β PP), the precursor to A β peptides, have been extensively described in the context of AD development, few studies have reported their role during early-neurodevelopment. For instance, A β PP acts as a cell adhesion molecule during different steps of neurodevelopment (Sosa et al., 2017) and may thus participate to the migration and maturation of newborn neurons as well as the formation of synapses. *Via* its large ectodomain, A β PP has been shown to bind extracellular matrix (ECM) molecules which play fundamental roles in the formation and maintenance of brain architecture during neurodevelopment and in adulthood (Dityatev et al., 2010; Mouw et al., 2014). Moreover A β PP, *via* dimerization and binding to ECM, participates to the migration and adaptation of newborn neurons to the early environment (Marín et al., 2010; Parsons et al., 2010; Cooper, 2013). Although the developmental role of Tau remains poorly understood, Tau is highly expressed in both rodent and human fetal brains with developmental changes in both splicing and phosphorylation. Resulting from an alternative splicing mechanism, six major isoforms of Tau coexist in the human brain with the presence of either 3 or 4 repeated sequences (named below as Tau-3R or Tau-4R) known as the microtubule-binding regions (Sergeant et al., 2008). Tau-3R short-isoform, being most abundant in fetal brain, has less affinity with microtubules, and increases neuronal plasticity

(Wang and Liu, 2008; Hefti et al., 2018; Hefti et al., 2019). In rats, the total level of Tau in the brain remains stable after birth and slightly increased during lactation with the appearance of larger Tau isoforms from post-natal day (PND) 5 to PND15 and the concomitant decrease of fetal Tau (Yu et al., 2009). Despite Tau knock-out mice showed moderate neurologic alterations (Ikegami et al., 2000; Lei et al., 2012), presumably due to compensatory mechanisms involving other microtubules associated proteins, *in vitro* studies in cultured mouse and hamster neurons suggested that Tau is involved in axogenesis, neurite outgrowth and neuronal circuit formation (Dawson et al., 2001; Sennvik et al., 2007; Biswas and Kalil, 2018). Recently, it has been proposed that Tau phosphorylation at microtubule domain region at early stages could protect the hippocampal circuit from overexcitation in 1-month-old 3xTg mice (a model of AD) by directly interacting with the pyramidal circuitry that spontaneously generates theta oscillations (Mondragón-Rodríguez et al., 2018). These results suggest that Tau phosphorylation at the initial stages of disease progression could represent a compensatory mechanism that mediates neuroprotection against hyperexcitability (Mondragón-Rodríguez et al., 2020). Taken together, adverse environmental outcomes during early-life which might affect A β PP metabolism and/or Tau protein might be prone to influence brain development and circuitry with long-lasting consequences.

EPIGENETIC MECHANISMS MEDIATE LONG-TERM INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS

Epigenetic inheritance has been defined as heritable changes in gene expression that are not encoded in the primary DNA sequence. Epigenetic processes can regulate DNA replication and repair, RNA transcription, and chromatin conformation, which influence in turn transcriptional regulation and protein translation. Epigenetic marks are partly inherited (transmission of epigenetic marks from one generation to another) but are also the signature and reflection of exposure to environments throughout life, particularly the early environment during gestation and lactation, which is a very sensitive period to both internal and external factors. Indeed, epigenetic mechanisms represent a means through which environmental factors can leave long-lasting memory of past experiences (Kundakovic and Jaric, 2017; Cirulli et al., 2020; Bellver-Sanchis et al., 2021; Breton et al., 2021). Although epigenetic modifications are often considered stable over time, epigenetic plasticity exists and may mediate adaptation to drastic environmental changes. Epigenetic mechanisms have broad actions but may mainly regulate 3 biological functions: DNA and RNA methylation, chromatin remodelling and expression of non-coding RNAs.

DNA and RNA Methylation

DNA methylation is one of the most studied and characterized epigenetic marks. It corresponds to the addition, *via* an enzymatic process, of a methyl (CH₃) group covalently linked to a cytosine

residue in position 5 (5-methylcytosine, 5mC). DNA methylation that occurs mainly on palindromic CpG sequences, which can form CpG islands, takes place during early development and does not increase over time (Jang et al., 2017). However, recent studies indicate that DNA methylation can also occur on non-CpG sequences (called CpH, where H is A, C or T), especially in the brain of vertebrates (de Mendoza et al., 2021). Methylation of CpH, unlike CpG, is established *de novo* during the post-natal period, which corresponds to the maturation processes of neurons, and is increased later in life (Guo et al., 2014; Stroud et al., 2017). DNA methylation on CpG usually leads to inhibition of gene expression when it occurs at the promoter region of genes, while it increases transcriptional activity when it occurs in the transcribed regions. Although many studies suggest that CpH methylation is inhibitory, this is still debated (Jang et al., 2017). The addition of the CH₃ group is catalysed by DNA methyltransferases (DNMTs). There are 3 DNMTs, DNMT3A and DNMT3B being involved in *de novo* methylation, while DNMT1 catalyses the maintenance of methylation during DNA replication. DNA methylation, although quite stable, is a reversible mechanism mediated by the action of Ten-eleven translocation (TET) enzymes. This family of 3 isoforms catalyses the oxidation of 5mC to hydroxymethylcytosine (5hmC), 5-formylcytosine (5fC) and 5-carboxylcytosine (5caC), the last two products can be excised from DNA through base excision repair, thus resulting in the reversion to demethylated cytosine (for review Lacal and Ventura, 2018). Interestingly, the activity of DNMTs and TETs is particularly high during neurodevelopment and the balance between these two families of enzymes is thought to play a crucial role in the dynamic regulation of brain genes involved in development and in cell differentiation (Tao et al., 2018; Cisternas et al., 2019). A recent study reported the methylation patterns of the Presenilin-1 gene (PSEN1), which encodes the catalytic peptide of the gamma-secretase complex (a key enzyme that cleaves the A β PP), in the brain of AD animals and humans. Interestingly, a temporal correlation between dynamic modifications in the PSEN1 CpG and non-CpG methylation patterns and mRNA expression during neurodevelopment and AD neurodegeneration has been reported (Monti et al., 2020). Moreover, several studies have shown that a decrease in TET and DNMT activity is associated with AD and cognitive impairment (Christian et al., 2020; Zhang et al., 2020; Antunes et al., 2021). Although it is likely that 5hmC represents the first step of active DNA demethylation, several data suggest that the 5hmC mark, which is enriched in adult CNS, is an active and independent epigenetic mark promoting the recruitment of factors allowing or not gene expression (Mellén et al., 2012; Shi et al., 2017; Stoyanova et al., 2021). In addition to DNA, methylation can also occur on mRNAs and lncRNAs. In this case, the addition of the methyl group takes place on adenine at position 6 (m6A) and is catalysed by a protein complex including METTL3 and METTL4 that carry the catalytic domain. This post-transcriptional modification of RNA promotes binding to other proteins, allowing pre-miR formation, translation or mRNA degradation. As with DNA methylation, this mechanism is reversible via the action of FTO and ALKBH5 (for review Zhou et al., 2020).

Chromatin Remodelling

In mammalian cells, histones interact with DNA to form chromatin. There are four types of histones: H2A, H2B, H3 and H4, which are present in duplicate to form an octamer, around which DNA is bound, forming a nucleosome. In the same way as DNA, histones can undergo several post-translational modifications (acetylation, methylation, phosphorylation, ubiquitination ...), altering the structure of chromatin. Histone methylation, via histone methyltransferase (HMT) activity, on the N-terminal tail changes the degree of chromatin compaction, making the DNA accessible or inaccessible to transcription factors, regulating gene expression. Histone methylation can enable or repress gene expression depending on the histones methylated and the amount of methylation. The mechanism is dynamic as histones can be demethylated by histone demethylases (HDMs). Histones can also be acetylated on the lysine residues of the N-terminal tail. The addition of an acetyl group is catalysed by histone acetyltransferase (HAT), while histone deacetylases (HDACs) remove acetyl groups. Acetylation of lysines opens up chromatin, making the chromatin structure transcriptionally active with a greater access of transcriptional activators. In contrast, deacetylation compacts chromatin, preventing the binding of transcription factors, thus inhibiting gene expression (for review Bannister and Kouzarides, 2011).

Non-coding RNAs

There are two types of non-coding RNAs (ncRNAs) classified according to their size, ncRNAs below 200 nt are defined as “short” (sRNAs) and those above this length as “long” (lncRNAs). NcRNAs are single-stranded and the result of post-transcriptional maturation. Among sRNAs, microRNAs (22–25 nt), the most studied, can assemble to a protein complex and associate by complementarity with RNA segments usually on the 3' untranslated region, leading to translational repression or mRNA degradation depending on the level of complementarity. The lncRNAs, whose functions are less studied, have genes similar to the genes that code for proteins and have different modes of action by linking to DNA, RNA and proteins. Non-exhaustively, they can inhibit transcription by preventing the recruitment of the pre-initiation complex, regulate other epigenetic modifications by guiding enzymes (HDACs, HATs, HMTs, DNMTs ...) to their site of action, activate the expression of neighbouring genes, bind to mRNA leading to mRNA degradation, bind to miRNAs limiting the action of the latter, regulate the splicing (for review Hombach and Kretz, 2016).

Although the emergence of Omics technologies has allowed to better characterize epigenetic modifications in the context of AD, these studies, that have been the subject of recent reviews (Monti et al., 2020; Coppedè, 2021; Nikolac Perkovic et al., 2021), are outside the scope of the present manuscript which is focused on the putative influence of the early environment on AD programming.

LONG-TERM CONSEQUENCES OF EARLY ENVIRONMENT ON TAU AND A β

Exposure to environmental agents has been extensively studied as a risk factor for the development of neurodegenerative diseases, such as AD (Killin et al., 2016; Wajman et al., 2018; Olayinka et al., 2019; Rahman et al., 2020). Recent studies suggest that exposure to cafeteria diets, pesticides, nanoparticles, air pollution and heavy metals during the perinatal period may sensitise to the development of AD in the long term, acting on the two lesions of the disease, Tau pathology and amyloid pathology, but also on neuroinflammation, which is considered as culprit component of the disease. Below, we will discuss the recent literature on the effects of perinatal exposure to different factors on Tau and A β .

Early-Life Exposure to Chemical Agents

Exposure to lead (Pb) during early-life has been particularly studied in the context of AD. Indeed, lead pollution is a major public health issue in developing cities. A meta-analysis using data on Pb exposure in Mexico City residents showed high blood Pb levels associated with a 5-point reduction in Intellectual quotient (IQ), and intellectual disability in children aged 0–4 years-old (Caravanos et al., 2014). Although no epidemiological study reports the effects of long-term Pb exposure, experimental studies in rodents (Bihagi et al., 2014; Gąssowska et al., 2016) and monkeys (Bihagi and Zawia, 2013) indicate that early exposure to Pb augments the phosphorylation of Tau, and is associated with an increase in the level of the cyclin-dependant kinase 5 (Cdk5), a major Tau kinase that is involved in abnormal phosphorylation of Tau in AD brain (Cruz and Tsai, 2004). In addition to these effects on Tau, studies also showed an increase in A β PP expression and plaque formation in the aging primate brain induced by early Pb exposure (from birth until 400 days of age). That was associated with a decrease in DNMT1 and DNMT3a activity and with a reduction in the acetylation and methylation of certain histones, resulting in a reprogramming of gene expression associated to neurotransmitter, growth factors and signal transduction pathways, suggesting an epigenetic effect (Wu et al., 2008; Bihagi et al., 2011).

The action of bisphenol A (BPA), an endocrine disruptor used to manufacture polycarbonate plastics, is also well documented. Interestingly BPA, due to its lipophilic nature, is able to penetrate the blood brain barrier and has been found in the placenta, amniotic fluid, blood breastmilk, suggesting that it could act on fetuses/neonates during the perinatal life (Hines et al., 2015). Indeed, epidemiological studies have associated BPA exposure during early life stages with low birth weight and an increased risk of developing metabolic diseases in adulthood (Chevalier and Fénichel, 2015). In mice, maternal BPA exposure disrupts brain function and induces cognitive deficits (Tian et al., 2010) and learning-memory impairment in offspring (Xu et al., 2010). It also augments A β PP levels and Tau phosphorylation via increased activities of GSK3 β and CDK5—two major Tau kinases (Sergeant et al., 2008)—but decreases insulin signalling and alters synaptic plasticity in adulthood (Fang et al., 2016; Xue et al., 2020). Prenatal BPA exposure deregulates the offspring hippocampal

transcriptome with genes associated with AD, oxidative stress and inflammation (Sukjamnong et al., 2020). In particular, it induces elevation of NF- κ B protein and its AD-related target BACE1, a key enzyme involved in A β PP processing, suggesting that prenatal BPA exposure triggers neuroinflammation in the hippocampus and increases the susceptibility of AD through NF- κ B. These modifications may explain the cognitive impairments observed in other studies (Negishi et al., 2004; Ryan and Vandenberg, 2006; Wang et al., 2014), even with a single dose of BPA at PND10 (Viberg et al., 2011). Indeed, *in utero* and neonatal exposure to low dose of BPA may cause deregulation of miRNAs expression, DNA methylation levels and histone modifications (Singh and Li, 2012). A genome-wide analysis of the foetal mouse forebrain epigenome shows that exposure to low doses of BPA modifies the methylation in the promoter-associated CpG islands at several loci, which can alter the brain development (Yaoi et al., 2008). In rat, the exposure to the Di-(2-thyhexyl)-phtalate (DEHP), another endocrine disruptor, during gestation and lactation also increases the phosphorylation of Tau, without modification of A β PP level in hippocampus, and is associated with cognitive impairments in adulthood (Sun, 2014). However, so far no studies have investigated the long-term consequences of early-life BPA on epigenetic changes in the Microtubule Associated Protein Tau (MAPT, the gene encoding Tau) and A β PP genes.

Exposure to xenobiotics, man-made chemicals found in the environment but not endogenously produced, is increasingly common, and their presence in the brain during the perinatal period can alter CNS development. Polybrominated diphenyl ethers 209 (PBDE 209), a combustion inhibitor that spreads in the environment, has been found in breast milk and in consumer products. Studies in animals show that a single exposure to PBDE 209 at PND10, at the time of brain growth spurt in rodent, does not modify the level of Tau but affects CaMKII and synaptophysin levels in the hippocampus (Viberg, 2009), two proteins playing an essential role in neurodevelopment, whose alterations may likely explain impaired spontaneous behaviour seen in adulthood (Johansson et al., 2008). Similarly, exposure to another xenobiotic, the non-dioxin-like polychlorinated biphenyls (NDL-PCB), during lactation in Swiss albino mice led to a more pronounced decrease of the synaptic proteins synaptophysin and PSD95 and impairment of long-term memory when the brain is challenged by the injection of A β oligomers (Elnar et al., 2016).

Early-Life Exposure to High-Fat Diet

Maternal obesity has considerably increased among women of reproductive age in the last decades. Current estimates suggest that by 2025 more than 21% of women in the world will be obese, and in 2014, the estimated percentage of overweight and obesity among pregnant women was 33% in the United States (Poston et al., 2016). Cumulative data suggest that maternal obesity leads to metabolic and cognitive disorders in the offspring (Hasebe et al., 2021), which makes maternal obesity a major public health issue. However, although cognitive and metabolic impairments are two components of AD, the consequences of maternal perinatal high-fat diet on Tau and A β have been poorly

investigated. A recent study by Di Meco *et al.* reports that a maternal high-fat diet (mHFD with 42% calories from fat) during gestation decreases total Tau and pathological Tau conformation level and increases the synaptic integrity, leading to improved cognitive performance in adult mice (Di Meco and Praticò, 2019). However, it has also been reported that a mHFD (45% fat) during gestation and lactation increases the level of A β peptides at the vascular level, and is associated with a modification of the neurovascular environment in the brain of adult mice, which leads to the alteration of the perivascular clearance of A β peptides (Hawkes et al., 2015). Although many works have looked at the epigenetic changes induced by mHFD in the programming of peripheral metabolic diseases, very few studies have looked at the consequences in the CNS of the offspring (Gawlińska et al., 2021a). For instance, it has been reported that consumption of a high-fat diet during gestation and lactation in the Wistar rat decreases the global level of histone H4 acetylation in the hippocampus at P50, leading to transcriptional repression (Gonçalves et al., 2017). Interestingly, a diet rich in grape juice has an opposite effect on the level of this epigenetic mark at PND21 and is associated with a beneficial effect on the brain with an antioxidant effect (Gonçalves et al., 2017; Schaffer et al., 2019) which could limit deleterious consequences of mHFD by reducing oxidative stress and acetylcholinesterase activity (Proença et al., 2021). However, to our knowledge, the putative consequences of mHFD on epigenetic changes in MAPT and A β PP genes have never been reported.

Early-Life Exposure to Tobacco

According to the WHO, more than 1.3 billion people worldwide smoke, about 40% of them being women. In low- and middle-income countries, where the proportion of people who smoke is highest, the prevalence of pregnant women who smoke is 2.6%, but can be as high as 30.8% in Russia (Caleyachetty et al., 2014). The deleterious effects of smoking on offspring are widely accepted and can lead to IUGR and neurodevelopmental changes (Perera et al., 2005; El Marroun et al., 2016). An epidemiological study on 471 individuals in Finland showed that male offspring of mothers who were exposed to cigarette smoke prenatally had more cognitive problems, although these effects were minor or absent in females (Ramsay et al., 2016). In mice, it has been shown that exposure to cigarette smoke during lactation increases the phosphorylation of Tau, and the levels of the 3R form of brain Tau, leading to a deregulation of the 3R/4R ratio of Tau during a critical period of brain development in 4-week-old offspring (La Maestra et al., 2011). Indeed, Tau phosphorylation but also the proportion of each isoform plays an important role in brain development, and particularly during lactation, during which synaptogenesis and axonal growth take place. Although not reported to date, these early changes could lead to neuronal dysfunction and exert long-term consequences.

Early-Life Exposure to Ionizing Radiation

Humans are routinely exposed to ionizing radiation (IR) from natural sources, and from man-made sources such as nuclear energy. IR is also increasingly used in the medical field in the diagnosis or treatment of diseases, for example in X-ray imaging. For example, in children, for the treatment of

brain tumours, exposure at a very young age can also influence the development of CNS. An epidemiological study on 3,094 Swedish males indicated that low-dose IR exposure during early human development can have a negative impact on cognitive abilities during childhood (Hall et al., 2004). An experimental study in mice reported that a single low-dose exposure of IR to PND10 animals deregulates the hippocampal and cortical proteome and transcriptome, impairs synaptic plasticity, reduces neurogenesis and leads to neuroinflammation later in life. Interestingly, miRNAs analysis showed an increased expression of miR-132 and miR-134 repressing the translation of proteins of the Rac1-Cofilin signalling pathway involved in synaptic plasticity and neurogenesis, highlighting a potential epigenetic mechanism (Kempf et al., 2014). Another team using a similar protocol demonstrated an increase in cortical Tau levels at PND11 (i.e. 1 day after exposure) and at 6 months. That was associated with a decline of long-term spatial memory when IR is combined to ketamine exposure, an anaesthesia commonly used to facilitate radiotherapy in children. Although it has not been directly assessed, these long-term consequences on Tau protein levels and cognitive deficits suggested the involvement of epigenetic mechanisms (Buratovic et al., 2014; Buratovic et al., 2018).

Early-Life Exposure to Asphyxia

Perinatal asphyxia is a defect in blood flow or gas exchange from the mother to the foetus or vice versa, occurring immediately before, during or after birth. It accounts for up to 20 cases per 1,000 births in developing countries, with mortality during the neonatal period of 15–20%, while 25% of survivors develop short- and long-term neurological disorders, associated with neonatal encephalopathy in most cases (Gillam-Krakauer and Gowen Jr, 2021). The most common diagnosis of perinatal asphyxia is addressed by chest X-ray, which, as mentioned in the previous paragraph, can be deleterious, especially in the young individual. Thus, it is important to uncover biomarkers released into the cerebrospinal fluid (CSF) during perinatal asphyxia to avoid X-ray exposure. With this idea in mind, one team evaluated the levels of Tau, pTau and A β 42 in the CSF of newborn pigs that had undergone a perinatal hypoxia event a few hours after birth. They showed a decrease in the level of A β 42, with no change in the level of Tau and pTau. They also observed an increase in S100B (Benterud et al., 2015), a glial marker of neuroinflammation which is also increased in CSF of infants with perinatal asphyxia (Massaro et al., 2014). In contrast, an epidemiological study reported that delivery by caesarean, known to limit hypoxia in cases of perinatal asphyxia, was associated with a reduction in cord blood Tau protein levels, indicating that Tau is modulated by blood oxygen concentration (Tunc et al., 2010) although it could not be excluded that Tau variation results from other factors associated with caesarean delivery. However, it is clear that perinatal asphyxia modified Tau, pTau and A β 42 in the fetus/neonate, it remains to be determined if these early-life changes influence (or not) the development of late-onset AD.

LONG-TERM CONSEQUENCES OF EARLY ENVIRONMENT IN ANIMAL MODELS OF AD

Although early-life stressors exposure affects Tau and A β peptides levels, very few studies investigated the effects of perinatal perturbations in the pathological context of AD. This section aims at summarizing the literature on the consequences of early environment on the development of AD lesions.

Early-Life Exposure to Maternal High-Fat Diet

As previously mentioned, mHFD can have long-term deleterious effects on the levels of Tau and A β peptides. The consequences of mHFD have also been studied in the 3xTgAD mouse, a model of AD that develops early amyloid pathology and later Tau pathology. A first team reported that the application of mHFD (60% fat) during gestation and lactation impaired short- and long-term spatial memory and increased the number of Tau-positive neurons in the hippocampus without altering A β peptides level, suggesting that mHFD exacerbated Tau pathology and may sensitize to the development of AD (Martin et al., 2014). Surprisingly, using the same animal model it has also been reported that mHFD (42% fat) only applied during gestation protects from synaptic dysfunctions and associated cognitive disorders and decreases Tau and amyloid pathology by reducing the amount A β 40 and A β 42. This putative protective effect of the maternal diet could result from an increased gene expression of the transcriptional repressor FOXP2, which could be responsible for the decreased gene expression of Tau, CDK5 (a Tau kinase) and BACE-1 (involved in the amyloidogenic pathway) possibly via epigenetic mechanisms (Di Meco et al., 2019). It is important to note that an important limitation of this model is that the mice are homozygous for all 3 mutant alleles, and thus the observed phenotype is the result of the diet given to transgenic dams. Therefore, it is not entirely clear if changes result from the diet effect only or from the convergent impact of the diet and the transgenic phenotype of dams. Using the Tg2576 mouse, another model of AD expressing the human Swedish A β PP mutation and developing only amyloid pathology, it has been reported that a mHFD (45% fat) starting before crossing until weaning increases the level of soluble A β and the number of amyloid plaques. It has been suggested that these alterations could modify the extracellular matrix leading to increase A β plaques retention within the parenchyma (Nizari et al., 2016). These seemingly contradictory results may be explained by the different amount or types of fat used in the diets and/or by the timing of exposure of mHFD, as well as by the model used regarding amyloid pathology. Although the biological mechanisms that explain the consequences of mHFD on the development of AD are still poorly understood, recent studies suggest an important role for the gut microbiota. Indeed changes in maternal diet during the perinatal period modify both the mother's and the offspring's microbiota with maternal transmission both at delivery and through milk intake (Mueller et al., 2015). In mice, perinatal mHFD alters the short-term memory and is

associated with a deregulation of the gut microbiota in offspring, which could partly explain the observed phenotype (Sanguinetti et al., 2019). Interestingly, a high-fibre diet in mothers or offspring can restore cognitive deficits in offspring by regulating the composition of bacteria and SCFA metabolites in the long-term (Liu et al., 2021). It has been suggested that early deregulation of the microbiota may participate to cognitive impairment and to the onset of later lesions in the 3xTgAD mouse model (Bello-Medina et al., 2021). Interestingly, addition of bioactive food to the diet restores these effects and modulates the composition of the gut microbiota (Syeda et al., 2018). Together, these studies indicate that the modification of the diets or the addition of probiotics, both of which being able to modulate epigenetic mechanisms, offer the opportunity for identification of new diagnostic biomarkers and treatments (Ji and Shen, 2021).

Early-Life Exposure to Caffeine

Tea and coffee are two commonly substances consumed in the world, whose main component is caffeine, a psychoactive substance. Numerous epidemiological studies in humans and experimental studies in AD mouse models have shown the beneficial and long-term protective effects of moderate caffeine consumption in adulthood in reducing the development of lesions and related to cognitive impairment, decreasing the risk of developing AD by 65% in humans (Eskelinen et al., 2009; Flaten et al., 2014; Polito et al., 2018). Sustaining epidemiological studies, caffeine treatment of adult mice developing amyloid or Tau demonstrate positive outcomes at the pathological and behavioural levels (Arendash et al., 2006; Arendash et al., 2009; Laurent et al., 2014). In sharp contrast perinatal caffeine, by blocking adenosine A2A receptors, not only exert a detrimental impact on neuronal migration but caffeine receptors themselves strongly impact GABAergic synapse stabilization during synaptogenesis (Gomez-Castro et al., 2021). Further, perinatal caffeine strongly impacts hippocampal excitability and memory at the adult stage. Whether perinatal caffeine modulates the later development of AD pathology or has cognitive consequences remains largely unclear. However, recent data showed that perinatal caffeine consumption starting before gestation until PND15 in a transgenic mouse model of tauopathy, even not modifying the pathological load, leads to earlier long-term memory impairments together with excitatory/inhibitory synaptic drive in adulthood. These results indicate that early-life caffeine may influence brain development and exert long-lasting consequences in a Tau background (Zappettini et al., 2019).

Early-Life Exposure to Stress

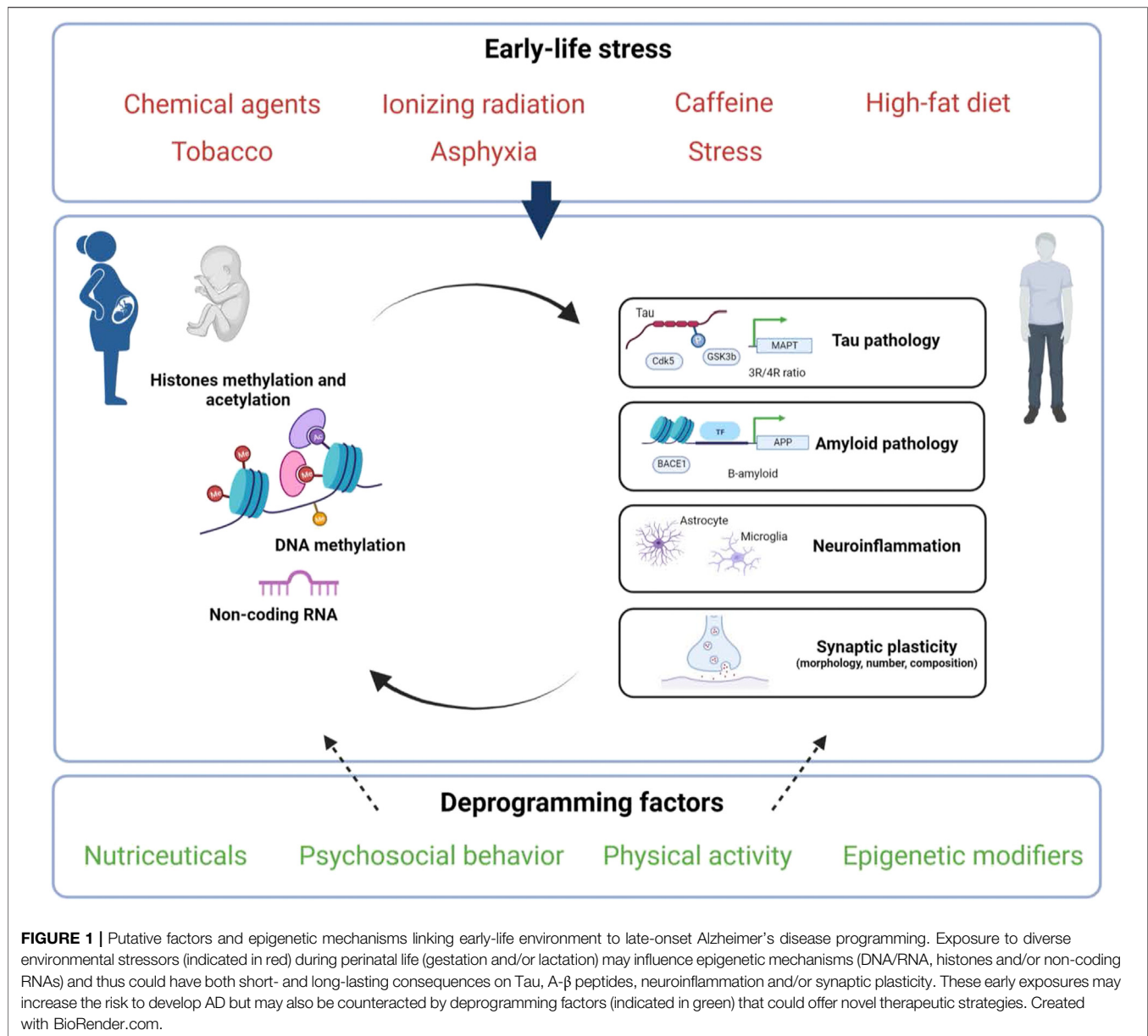
Evidence indicates that chronic stress can participate to the progression of AD and other neurodegenerative disorders. In 3xTgAD mice, chronic social stress in adulthood, by regularly changing the composition of the mice in the cage, decreases BDNF levels and increases amyloid pathology and anxiety, with no change in control animals indicating a greater sensitivity to stress in mutant mice (Rothman et al., 2012). During the perinatal period, although few studies have been reported, Sierksma et al.

have shown that chronic restraint stress performed during gestation (E1-E7) in APPswe/PS1dE9 mice model of AD induced sexual-dimorphic results in the adult offspring with males exhibiting altered spatial memory, while females have improved spatial memory associated with decreased amyloid load in the dorsal hippocampus (Sierksma et al., 2012). Although these modifications were not associated with changes in DNMT expression nor 5mC and 5hmC levels, other epigenetic mechanisms targeting histones or non-coding RNAs remain to be studied. Using the same AD animal model, it has been shown that repeated maternal separation during lactation, which is also used to induce stress during early-life, increases amyloid deposits in the hippocampus and cortex, and impairs learning and spatial memory in adulthood (Hui et al., 2017). The same experimental protocol increases Tau and amyloid pathology, decreases synaptophysin and PSD95 (two synaptic markers), impairs memory and is associated with hyperactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis in adult male rats (Martisova et al., 2013). These observations are in agreement with the elevated glucocorticoid levels in adulthood found associated with a higher risk of developing AD, by altering glial function, Tau and amyloid lesions, and synaptic plasticity (Vyas et al., 2016). The first evidence that early-life stress could induce epigenetic programming in the rat brain came from the pioneer studies of Weaver et al. who showed that poor maternal care leads to increased methylation in the glucocorticoid receptor (GR) promoter which was accompanied by aberrant behaviours and altered HPA responses in adult offspring (Weaver et al., 2004). Using the 3xTgAD mice, it has been reported that handling offspring during lactation (PND2-PND9), by separating the dam from her pups for 15 min, increases maternal care of the dam towards her pups upon reunion. Increased maternal care leads to a decrease both in short-term memory decline and in amyloid load in the hippocampus, suggesting that prenatal stress could be mitigated or to have antagonistic effect by postnatal maternal care.

Recently, it has been reported in a subclinical AD-like rat model, that adult animals which were prenatally-stressed (PS) exhibited increased dysfunctions of HPA axis activity and working and long-term spatial memory as well as modified cellular organisation in CA1 hippocampal region. Interestingly, these alterations were alleviated by increased postnatal maternal care during lactation. Unfortunately, the authors did not report the putative consequences of cross-fostering in adult PS rats on A β plaques and NFT nor on phosphorylation and protein levels of Tau (Rostami et al., 2020).

Conclusion and Perspectives

In the present review, we provided strong evidence that early-life stress may constitute another risk factor contributing to the development of late-onset AD possibly *via* long-term influence of epigenetic mechanisms (Figure 1). However, important questions, which are still unanswered in the context of AD, such as the putative contribution of transgenerational epigenetic inheritance, paternal contribution and sexual dimorphism on late-onset AD development, have been overlooked. It should be kept in mind that although epigenetic



marks may be transmitted transgenerationally (Burton and Greer, 2021), the existence of multigenerational epigenetic inheritance in humans is still a matter of debate (Cavalli and Heard, 2019). Epigenetic mechanisms are indeed plastic, modifiable and reversible processes providing thus opportunities to try to reverse deleterious effects of environment *via* early-life interventional strategies (Lesuis et al., 2018). Recently, the consequences of mHFD (60% fat) have been examined in F1 (intergenerational inheritance) and F2 (transgenerational inheritance) generations of SAMP8 mice, a model of accelerated ageing leading to increased cognitive decline associated with the development of neuropathological AD hallmarks (Liu et al., 2020). The HFD applied to female mice of the F0 generation was supplemented or not with resveratrol, a natural phytoalexin known to have beneficial effects in

pathological conditions, notably via its anti-inflammatory effects, and by reducing amyloid pathology and playing a role in epigenetic mechanisms (Rahman et al., 2020). Interestingly, the impairment of both short- and long-term memory and metabolic parameters (increased plasma levels of triglycerides and leptin) induced by the HFD was attenuated by resveratrol supplementation in the F0, F1 and F2 generations supporting a multigenerational effect. In addition, the level of DNA and RNA methylation (on 5mC and m6A, respectively) is increased in F1 offspring and associated with a change in the expression of enzymes involved in these epigenetic mechanisms, strongly suggesting epigenetic inheritance (Izquierdo et al., 2021). Future studies will be clearly required to understand if and how early nutritional interventions in mothers may exert beneficial effects in offspring and mitigate the long-term

deleterious effects of adverse environmental exposure on late-onset AD.

Although most of the studies focused on the consequences of maternal environmental stress in the offspring, a growing body of evidence indicates that paternal preconception stress may also have long-term effects on the offspring. Studies in rodents indicate that paternal obesity induced by HFD alters the development of the 2-cell embryo. These early events have long-lasting consequences and decrease neurogenesis and memory, and are associated with epigenetic marks changes in adulthood, including hypermethylation of BDNF promoter, a neurotrophic factor that plays a key role in brain development and function (McPherson et al., 2015; Zhou et al., 2018). It has also been reported that repeated paternal stress (Harker et al., 2015, 2018), as well as paternal BPA exposure (Luo et al., 2017), lead to behavioural alterations, associated with changes in dendritic spines and brain organisation in the offspring. In addition, paternal stress during spermatogenesis leads to altered behaviour and DNA methylation patterns with increased level in the hippocampus of both male and female PND21 offspring (Mychasiuk et al., 2013). In mice, paternal cognitive spatial training improves cognitive performance in adult offspring and is associated with an increase in the hippocampal expression of synaptotagmin, a pre-synaptic protein. This was associated with elevation of histone acetylation at the promoter of synaptotagmin in the hippocampi of both fathers and offspring as well as in fathers sperm (Zhang et al., 2017). Thus, it would be interesting to delineate the role of paternal stress in animal models of AD and to determine whether both maternal and paternal exposure to stress would have a cumulative effect. Although it would more closely mimic what happens in humans, to our knowledge, this has never been reported in the context of AD.

REFERENCES

- Antunes, C., Da Silva, J. D., Guerra-Gomes, S., Alves, N. D., Ferreira, F., Loureiro-Campos, E., et al. (2021). Tet3 Ablation in Adult Brain Neurons Increases Anxiety-like Behavior and Regulates Cognitive Function in Mice. *Mol. Psychiatry* 26, 1445–1457. doi:10.1038/s41380-020-0695-7
- Arendash, G. W., Mori, T., Cao, C., Mamcarz, M., Runfeldt, M., Dickson, A., et al. (2009). Caffeine Reverses Cognitive Impairment and Decreases Brain Amyloid-Beta Levels in Aged Alzheimer's Disease Mice. *J. Alzheimers Dis.* 17, 661–680. doi:10.3233/JAD-2009-1087
- Arendash, G. W., Schleif, W., Rezai-Zadeh, K., Jackson, E. K., Zacharia, L. C., Cracchiolo, J. R., et al. (2006). Caffeine Protects Alzheimer's Mice Against Cognitive Impairment and Reduces Brain Beta-Amyloid Production. *Neuroscience* 142, 941–952. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.07.021
- Armstrong, A. R. (2019). Risk Factors for Alzheimer's Disease. *fn* 57, 87–105. doi:10.5114/fn.2019.85929
- Athanasopoulos, D., Karagiannis, G., and Tsolaki, M. (2016). Recent Findings in Alzheimer Disease and Nutrition Focusing on Epigenetics. *Adv. Nutr.* 7, 917–927. doi:10.3945/an.116.012229
- Bannister, A. J., and Kouzarides, T. (2011). Regulation of Chromatin by Histone Modifications. *Cell Res* 21, 381–395. doi:10.1038/cr.2011.22
- Barker, D. J. P. (2007). The Origins of the Developmental Origins Theory. *J. Intern. Med.* 261, 412–417. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x
- Bello-Medina, P. C., Hernández-Quiroz, F., Pérez-Morales, M., González-Franco, D. A., Cruz-Pauseno, G., García-Mena, J., et al. (2021). Spatial Memory and Gut Microbiota Alterations Are Already Present in Early Adulthood in a Pre-clinical Transgenic Model of Alzheimer's Disease. *Front. Neurosci.* 15, 595583. doi:10.3389/fnins.2021.595583
- Bellver-Sanchis, A., Pallàs, M., and Griñán-Ferré, C. (2021). The Contribution of Epigenetic Inheritance Processes on Age-Related Cognitive Decline and Alzheimer's Disease. *Epigenomes* 5, 15. doi:10.3390/epigenomes5020015
- Benterud, T., Pankratov, L., Solberg, R., Bolstad, N., Skinningsrud, A., Baumbusch, L., et al. (2015). Perinatal Asphyxia May Influence the Level of Beta-Amyloid (1-42) in Cerebrospinal Fluid: An Experimental Study on Newborn Pigs. *PLoS One* 10, e0140966. doi:10.1371/journal.pone.0140966
- Bihagi, S. W., Bahmani, A., Adem, A., and Zawia, N. H. (2014). Infantile Postnatal Exposure to lead (Pb) Enhances Tau Expression in the Cerebral Cortex of Aged Mice: Relevance to AD. *Neurotoxicology* 44, 114–120. doi:10.1016/j.neuro.2014.06.008
- Bihagi, S. W., Huang, H., Wu, J., and Zawia, N. H. (2011). Infant Exposure to Lead (Pb) and Epigenetic Modifications in the Aging Primate Brain: Implications for Alzheimer's Disease. *Jad* 27, 819–833. doi:10.3233/JAD-2011-111013
- Bihagi, S. W., and Zawia, N. H. (2013). Enhanced Tauopathy and AD-like Pathology in Aged Primate Brains Decades after Infantile Exposure to lead (Pb). *Neurotoxicology* 39, 95–101. doi:10.1016/j.neuro.2013.07.010
- Biswas, S., and Kalil, K. (2018). The Microtubule-Associated Protein Tau Mediates the Organization of Microtubules and Their Dynamic Exploration of Actin-Rich Lamellipodia and Filopodia of Cortical Growth Cones. *J. Neurosci.* 38, 291–307. doi:10.1523/JNEUROSCI.2281-17.2017
- Bomfim, T. R., Forny-Germano, L., Sathler, L. B., Brito-Moreira, J., Houzel, J.-C., Decker, H., et al. (2012). An Anti-diabetes Agent Protects the Mouse Brain from Defective Insulin Signaling Caused by Alzheimer's Disease-

As previously mentioned, a large majority of works have examined the consequences of maternal stress on male offspring. To date and to the best of our knowledge, only three studies look at the consequences of early-life environment on females, even though Alzheimer's disease affects women preferentially. In the US, nearly 70% of AD patients are women, which can be explained by a longer life expectancy, but also by intrinsic biological differences, including brain organisation and function, age-associated loss of protection exerted by steroid hormones, higher inflammatory response, but also different susceptibility to genetic variations (for review Fisher et al., 2018). In addition, during early-development brain volume is higher in males, while the hippocampus is larger in females, pointing out to sexual dimorphism during a critical time-window (Kaczurkin et al., 2019). Finally, although few studies have been reported in the context of AD, the use of mouse models led to discordant results in males and females showing the importance of studying the effects in the two sexes independently.

In conclusion, although the way by which perinatal epigenetic mechanisms act to program long-term memory and cognition remains to be clarified, it seems clear that the development of multi-omics strategies will allow molecular dissection of this fascinating new field of research. In particular, it will offer novel opportunities to identify early markers of AD and to develop novel preventive strategies to attenuate age-associated epigenetic alterations.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors listed have made a substantial, direct, and intellectual contribution to the work and approved it for publication.

- Associated A β Oligomers. *J. Clin. Invest.* 122, 1339–1353. doi:10.1172/JCI57256
- Breton, C. V., Landon, R., Kahn, L. G., Enlow, M. B., Peterson, A. K., Bastain, T., et al. (2021). Exploring the Evidence for Epigenetic Regulation of Environmental Influences on Child Health across Generations. *Commun. Biol.* 4, 1–15. doi:10.1038/s42003-021-02316-6
- Bucht, G., Adolfsson, R., Lithner, F., and Winblad, B. (1983). Changes in Blood Glucose and Insulin Secretion in Patients with Senile Dementia of Alzheimer Type. *Acta Med. Scand.* 213, 387–392. doi:10.1111/j.0954-6820.1983.tb03756.x
- Buratovic, S., Stenerlöv, B., Fredriksson, A., Sundell-Bergman, S., Viberg, H., and Eriksson, P. (2014). Neonatal Exposure to a Moderate Dose of Ionizing Radiation Causes Behavioural Defects and Altered Levels of Tau Protein in Mice. *Neurotoxicology* 45, 48–55. doi:10.1016/j.neuro.2014.09.002
- Buratovic, S., Stenerlöv, B., Sundell-Bergman, S., Fredriksson, A., Viberg, H., Gordh, T., et al. (2018). Effects on Adult Cognitive Function after Neonatal Exposure to Clinically Relevant Doses of Ionising Radiation and Ketamine in Mice. *Br. J. Anaesth.* 120, 546–554. doi:10.1016/j.bja.2017.11.099
- Burnouf, S., Martire, A., Derisbourg, M., Laurent, C., Belarbi, K., Leboucher, A., et al. (2013). NMDA Receptor Dysfunction Contributes to Impaired Brain-Derived Neurotrophic Factor-Induced Facilitation of Hippocampal Synaptic Transmission in a Tau Transgenic Model. *Aging Cell* 12, 11–23. doi:10.1111/acel.12018
- Burton, N. O., and Greer, E. L. (2021). Multigenerational Epigenetic Inheritance: Transmitting Information across Generations. *Semin. Cell Develop. Biol.* S1084–9521 (21), 00210–X. doi:10.1016/j.semcdb.2021.08.006
- Caleyachetty, R., Tait, C. A., Kengne, A. P., Corvalan, C., Uauy, R., and Echouffo-Tcheugui, J. B. (2014). Tobacco Use in Pregnant Women: Analysis of Data from Demographic and Health Surveys from 54 Low-Income and Middle-Income Countries. *Lancet Glob. Health* 2, e513–e520. doi:10.1016/S2214-109X(14)70283-9
- Caravanos, J., Dowling, R., María Téllez-Rojo Dra, M., Cantoral, A., Kobrosly, R., Estrada, D., et al. (2014). Blood lead Levels in Mexico and Pediatric burden of Disease Implications. *Ann. Glob. Health* 80, 269–277. doi:10.1016/j.aogh.2014.08.002
- Cavalli, G., and Heard, E. (2019). Advances in Epigenetics Link Genetics to the Environment and Disease. *Nature* 571, 489–499. doi:10.1038/s41586-019-1411-0
- Checler, F. (1995). Processing of the β -Amyloid Precursor Protein and its Regulation in Alzheimer's Disease. *J. Neurochem.* 65, 1431–1444. doi:10.1046/j.1471-4159.1995.65041431.x
- Chevalier, N., and Fénichel, P. (2015). Bisphenol A: Targeting Metabolic Tissues. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 16, 299–309. doi:10.1007/s11154-016-9333-8
- Christian, D. L., Wu, D. Y., Martin, J. R., Moore, J. R., Liu, Y. R., Clemens, A. W., et al. (2020). DNMT3A Haploinsufficiency Results in Behavioral Deficits and Global Epigenomic Dysregulation Shared across Neurodevelopmental Disorders. *Cel Rep.* 33, 108416. doi:10.1016/j.celrep.2020.108416
- Cirulli, F., Musillo, C., and Berry, A. (2020). Maternal Obesity as a Risk Factor for Brain Development and Mental Health in the Offspring. *Neuroscience* 447, 122–135. doi:10.1016/j.neuroscience.2020.01.023
- Cisneros-Franco, J. M., Voss, P., Thomas, M. E., and de Villers-Sidani, E. (2020). Critical Periods of Brain Development. *Handb Clin. Neurol.* 173, 75–88. doi:10.1016/B978-0-444-64150-2.00009-5
- Cisternas, C. D., Cortes, L. R., Bruggeman, E. C., Yao, B., and Forger, N. G. (2019). Developmental Changes and Sex Differences in DNA Methylation and Demethylation in Hypothalamic Regions of the Mouse Brain. *Epigenetics* 15, 72–84. doi:10.1080/15592294.2019.1649528
- Colin, M., Dujardin, S., Schraen-Maschke, S., Meno-Tetang, G., Duyckaerts, C., Courade, J.-P., et al. (2020). From the Prion-like Propagation Hypothesis to Therapeutic Strategies of Anti-tau Immunotherapy. *Acta Neuropathol.* 139, 3–25. doi:10.1007/s00401-019-02087-9
- Cooper, J. A. (2013). Mechanisms of Cell Migration in the Nervous System. *J. Cell Biol* 202, 725–734. doi:10.1083/jcb.201305021
- Coppède, F. (2021). Epigenetic Regulation in Alzheimer's Disease: Is it a Potential Therapeutic Target. *Expert Opin. Ther. Targets* 25, 283–298. doi:10.1080/14728222.2021.1916469
- Craft, S., Peskind, E., Schwartz, M. W., Schellenberg, G. D., Raskind, M., and Porte, D. (1998). Cerebrospinal Fluid and Plasma Insulin Levels in Alzheimer's Disease. *Neurology* 50, 164–168. doi:10.1212/wnl.50.1.164
- Craft, S., Zallen, G., and Baker, L. D. (1992). Glucose and Memory in Mild Senile Dementia of the Alzheimer Type. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 14, 253–267. doi:10.1080/01688639208402827
- Cruz, J. C., and Tsai, L.-H. (2004). Cdk5 Deregulation in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Trends Mol. Med.* 10, 452–458. doi:10.1016/j.molmed.2004.07.001
- Dawson, H. N., Ferreira, A., Eyster, M. V., Ghoshal, N., Binder, L. I., and Vitek, M. P. (2001). Inhibition of Neuronal Maturation in Primary Hippocampal Neurons from τ Deficient Mice. *J. Cell Sci* 114, 1179–1187. doi:10.1242/jcs.114.6.1179
- de Graaf-Peters, V. B., and Hadders-Algra, M. (2006). Ontogeny of the Human central Nervous System: what Is Happening when. *Early Hum. Develop.* 82, 257–266. doi:10.1016/j.earlhumdev.2005.10.013
- de la Monte, S. M., Tong, M., and Wands, J. R. (2018). The 20-Year Voyage Aboard the Journal of Alzheimer's Disease: Docking at 'Type 3 Diabetes', Environmental/Exposure Factors, Pathogenic Mechanisms, and Potential Treatments. *Jad* 62, 1381–1390. doi:10.3233/JAD-170829
- de la Monte, S. M. (2014). Type 3 Diabetes Is Sporadic Alzheimer's Disease: Mini-Review. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24, 1954–1960. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.06.008
- de Mendoza, A., Poppe, D., Buckberry, S., Pflueger, J., Albertin, C. B., Daish, T., et al. (2021). The Emergence of the Brain Non-CpG Methylation System in Vertebrates. *Nat. Ecol. Evol.* 5, 369–378. doi:10.1038/s41559-020-01371-2
- Di Meco, A., Jelinek, J., Lauretti, E., Curtis, M. E., Issa, J.-P. J., and Praticò, D. (2019). Gestational High Fat Diet Protects 3xTg Offspring from Memory Impairments, Synaptic Dysfunction, and Brain Pathology. *Mol. Psychiatry* 26, 7006–7019. doi:10.1038/s41380-019-0489-y
- Di Meco, A., and Praticò, D. (2019). Early-life Exposure to High-fat Diet Influences Brain Health in Aging Mice. *Aging Cell* 18, e13040. doi:10.1111/acel.13040
- Dityatev, A., Seidenbecher, C. I., and Schachner, M. (2010). Compartmentalization from the outside: The Extracellular Matrix and Functional Microdomains in the Brain. *Trends Neurosciences* 33, 503–512. doi:10.1016/j.tins.2010.08.003
- El Marroun, H., Tiemeier, H., Franken, I. H. A., Jaddoe, V. W. V., van der Lugt, A., Verhulst, F. C., et al. (2016). Prenatal Cannabis and Tobacco Exposure in Relation to Brain Morphology: A Prospective Neuroimaging Study in Young Children. *Biol. Psychiatry* 79, 971–979. doi:10.1016/j.biopsych.2015.08.024
- Elnar, A. A., Allouche, A., Desor, F., Yen, F. T., Soulimani, R., and Oster, T. (2016). Lactational Exposure of Mice to Low Levels of Non-dioxin-like Polychlorinated Biphenyls Increases Susceptibility to Neuronal Stress at a Mature Age. *Neurotoxicology* 53, 314–320. doi:10.1016/j.neuro.2015.10.003
- Eskelinen, M. H., Ngandu, T., Tuomilehto, J., Soininen, H., and Kivipelto, M. (2009). Midlife Coffee and tea Drinking and the Risk of Late-Life Dementia: a Population-Based CAIDE Study. *Jad* 16, 85–91. doi:10.3233/JAD-2009-0920
- Fang, F., Gao, Y., Wang, T., Chen, D., Liu, J., Qian, W., et al. (2016). Insulin Signaling Disruption in Male Mice Due to Perinatal Bisphenol A Exposure: Role of Insulin Signaling in the Brain. *Toxicol. Lett.* 245, 59–67. doi:10.1016/j.toxlet.2016.01.007
- Fisher, D. W., Bennett, D. A., and Dong, H. (2018). Sexual Dimorphism in Predisposition to Alzheimer's Disease. *Neurobiol. Aging* 70, 308–324. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.04.004
- Flaten, V., Laurent, C., Coelho, J. E., Sandau, U., Batalha, V. L., Burnouf, S., et al. (2014). From Epidemiology to Pathophysiology: what about Caffeine in Alzheimer's Disease. *Biochem. Soc. Trans.* 42, 587–592. doi:10.1042/BST20130229
- Flores-Dorantes, M. T., Díaz-López, Y. E., and Gutiérrez-Aguilar, R. (2020). Environment and Gene Association with Obesity and Their Impact on Neurodegenerative and Neurodevelopmental Diseases. *Front. Neurosci.* 14, 863. doi:10.3389/fnins.2020.00863
- Gapp, K., Woldemichael, B. T., Bohacek, J., and Mansuy, I. M. (2014). Epigenetic Regulation in Neurodevelopment and Neurodegenerative Diseases. *Neuroscience* 264, 99–111. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.11.040
- Gąssowska, M., Baranowska-Bosiacka, I., Moczyłowska, J., Tarnowski, M., Pilutin, A., Gutowska, I., et al. (2016). Perinatal Exposure to lead (Pb) Promotes Tau Phosphorylation in the Rat Brain in a GSK-3 β and CDK5 Dependent Manner: Relevance to Neurological Disorders. *Toxicology* 347–349, 17–28. doi:10.1016/j.tox.2016.03.002
- Gawlińska, K., Gawliński, D., Borczyk, M., Korostyński, M., Przeglasiński, E., and Filip, M. (2021a). A Maternal High-Fat Diet during Early Development

- Provokes Molecular Changes Related to Autism Spectrum Disorder in the Rat Offspring Brain. *Nutrients* 13, 3212. doi:10.3390/nu13093212
- Gawlińska, K., Gawliński, D., Filip, M., and Przeglasiński, E. (2021b). Relationship of Maternal High-Fat Diet during Pregnancy and Lactation to Offspring Health. *Nutr. Rev.* 79, 709–725. doi:10.1093/nutrit/nuaa020
- Gillam-Krakauer, M., and Gowen, C. W., Jr (2021). "Birth Asphyxia," in *StatPearls* (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430782/> (Accessed November 28, 2021).
- Gomez-Castro, F., Zappettini, S., Pressey, J. C., Silva, C. G., Russeau, M., Gervasi, N., et al. (2021). Convergence of Adenosine and GABA Signaling for Synapse Stabilization During Development. *Science* 374, eabk2055. doi:10.1126/science.abk2055
- Gonçalves, L. K., da Silva, I. R. V., Cechinel, L. R., Frusciante, M. R., de Mello, A. S., Elsnér, V. R., et al. (2017). Maternal Consumption of High-Fat Diet and Grape Juice Modulates Global Histone H4 Acetylation Levels in Offspring hippocampus: A Preliminary Study. *Neurosci. Lett.* 661, 29–32. doi:10.1016/j.neulet.2017.09.042
- Guo, J. U., Su, Y., Shin, J. H., Shin, J., Li, H., Xie, B., et al. (2014). Distribution, Recognition and Regulation of Non-CpG Methylation in the Adult Mammalian Brain. *Nat. Neurosci.* 17, 215–222. doi:10.1038/nn.3607
- Hall, P., Adami, H.-O., Trichopoulos, D., Pedersen, N. L., Laggiou, P., Ekblom, A., et al. (2004). Effect of Low Doses of Ionising Radiation in Infancy on Cognitive Function in Adulthood: Swedish Population Based Cohort Study. *BMJ* 328, 19. doi:10.1136/bmj.328.7430.19
- Harker, A., Carroll, C., Raza, S., Kolb, B., and Gibb, R. (2018). Preconception Paternal Stress in Rats Alters Brain and Behavior in Offspring. *Neuroscience* 388, 474–485. doi:10.1016/j.neuroscience.2018.06.034
- Harker, A., Raza, S., Williams, K., Kolb, B., and Gibb, R. (2015). Preconception Paternal Stress in Rats Alters Dendritic Morphology and Connectivity in the Brain of Developing Male and Female Offspring. *Neuroscience* 303, 200–210. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.06.058
- Hasebe, K., Kendig, M. D., and Morris, M. J. (2021). Mechanisms Underlying the Cognitive and Behavioural Effects of Maternal Obesity. *Nutrients* 13, 240. doi:10.3390/nu13010240
- Hawkes, C. A., Gentleman, S. M., Nicoll, J. A., and Carare, R. O. (2015). Prenatal High-Fat Diet Alters the Cerebrovasculature and Clearance of β -Amyloid in Adult Offspring. *J. Pathol.* 235, 619–631. doi:10.1002/path.4468
- Hefti, M. M., Farrell, K., Kim, S., Bowles, K. R., Fowkes, M. E., Raj, T., et al. (2018). High-resolution Temporal and Regional Mapping of MAPT Expression and Splicing in Human Brain Development. *PLOS ONE* 13, e0195771. doi:10.1371/journal.pone.0195771
- Hefti, M. M., Kim, S., Bell, A. J., Betters, R. K., Fiock, K. L., Iida, M. A., et al. (2019). Tau Phosphorylation and Aggregation in the Developing Human Brain. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 78, 930–938. doi:10.1093/jnen/nlz073
- Hines, E. P., Mendola, P., von Ehrenstein, O. S., Ye, X., Calafat, A. M., and Fenton, S. E. (2015). Concentrations of Environmental Phenols and Parabens in Milk, Urine and Serum of Lactating North Carolina Women. *Reprod. Toxicol.* 54, 120–128. doi:10.1016/j.reprotox.2014.11.006
- Hombach, S., and Kretz, M. (2016). Non-coding RNAs: Classification, Biology and Functioning. *Adv. Exp. Med. Biol.* 937, 3–17. doi:10.1007/978-3-319-42059-2_1
- Hoover, B. R., Reed, M. N., Su, J., Penrod, R. D., Kotilinek, L. A., Grant, M. K., et al. (2010). Tau Mislocalization to Dendritic Spines Mediates Synaptic Dysfunction Independently of Neurodegeneration. *Neuron* 68, 1067–1081. doi:10.1016/j.neuron.2010.11.030
- Hui, J., Feng, G., Zheng, C., Jin, H., and Jia, N. (2017). Maternal Separation Exacerbates Alzheimer's Disease-like Behavioral and Pathological Changes in Adult APP^{swe}/PS1^{dE9} Mice. *Behav. Brain Res.* 318, 18–23. doi:10.1016/j.bbr.2016.10.030
- Ikegami, S., Harada, A., and Hirokawa, N. (2000). Muscle Weakness, Hyperactivity, and Impairment in Fear Conditioning in Tau-Deficient Mice. *Neurosci. Lett.* 279, 129–132. doi:10.1016/S0304-3940(99)00964-7
- Izquierdo, V., Palomera-Ávalos, V., Pallás, M., and Grinán-Ferré, C. (2021). Correction: Izquierdo et al. Resveratrol Supplementation Attenuates Cognitive and Molecular Alterations under Maternal High-Fat Diet Intake: Epigenetic Inheritance over Generations. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 1453. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 9155. doi:10.3390/ijms22179155
- Jang, H., Shin, W., Lee, J., and Do, J. (2017). CpG and Non-CpG Methylation in Epigenetic Gene Regulation and Brain Function. *Genes* 8, 148. doi:10.3390/genes8060148
- Janson, J., Laedtke, T., Parisi, J. E., O'Brien, P., Petersen, R. C., and Butler, P. C. (2004). Increased Risk of Type 2 Diabetes in Alzheimer Disease. *Diabetes* 53, 474–481. doi:10.2337/diabetes.53.2.474
- Jeugd, A. V. d., Ahmed, T., Burnouf, S., Belarbi, K., Hamdame, M., Grosjean, M.-E., et al. (2011). Hippocampal Tauopathy in Tau Transgenic Mice Coincides with Impaired Hippocampus-dependent Learning and Memory, and Attenuated Late-phase Long-Term Depression of Synaptic Transmission. *Neurobiol. Learn. Mem.* 95, 296–304. doi:10.1016/j.nlm.2010.12.005
- Ji, H.-F., and Shen, L. (2021). Probiotics as Potential Therapeutic Options for Alzheimer's Disease. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 105, 7721–7730. doi:10.1007/s00253-021-11607-1
- Johansson, N., Viberg, H., Fredriksson, A., and Eriksson, P. (2008). Neonatal Exposure to Deca-Brominated Diphenyl Ether (PBDE 209) Causes Dose-Response Changes in Spontaneous Behaviour and Cholinergic Susceptibility in Adult Mice. *Neurotoxicology* 29, 911–919. doi:10.1016/j.neuro.2008.09.008
- Kaczurkin, A. N., Raznahan, A., and Satterthwaite, T. D. (2019). Sex Differences in the Developing Brain: Insights from Multimodal Neuroimaging. *Neuropsychopharmacol.* 44, 71–85. doi:10.1038/s41386-018-0111-z
- Kempf, S. J., Casciati, A., Buratovic, S., Janik, D., Toerne, C. v., Ueffing, M., et al. (2014). The Cognitive Defects of Neonatally Irradiated Mice Are Accompanied by Changed Synaptic Plasticity, Adult Neurogenesis and Neuroinflammation. *Mol. Neurodegeneration* 9, 57. doi:10.1186/1750-1326-9-57
- Killin, L. O. J., Starr, J. M., Shiue, I. J., and Russ, T. C. (2016). Environmental Risk Factors for Dementia: a Systematic Review. *BMC Geriatr.* 16, 1–28. doi:10.1186/s12877-016-0342-y
- Kundakovic, M., and Jaric, I. (2017). The Epigenetic Link between Prenatal Adverse Environments and Neurodevelopmental Disorders. *Genes* 8, 104. doi:10.3390/genes8030104
- La Maestra, S., Kisby, G. E., Micale, R. T., Johnson, J., Kow, Y. W., Bao, G., et al. (2011). Cigarette Smoke Induces DNA Damage and Alters Base-Excision Repair and Tau Levels in the Brain of Neonatal Mice. *Toxicol. Sci.* 123, 471–479. doi:10.1093/toxsci/kfr187
- La Rue, A. (2010). Healthy Brain Aging: Role of Cognitive reserve, Cognitive Stimulation, and Cognitive Exercises. *Clin. Geriatr. Med.* 26, 99–111. doi:10.1016/j.cger.2009.11.003
- Lacal, L., and Ventura, R. (2018). Epigenetic Inheritance: Concepts, Mechanisms and Perspectives. *Front. Mol. Neurosci.* 11, 292. doi:10.3389/fnfmol.2018.00292
- Landrigan, P. J., Sonawane, B., Butler, R. N., Trasande, L., Callan, R., and Droller, D. (2005). Early Environmental Origins of Neurodegenerative Disease in Later Life. *Environ. Health Perspect.* 113, 1230–1233. doi:10.1289/ehp.7571
- Laurent, C., Eddarkaoui, S., Derisbourg, M., Leboucher, A., Demeyer, D., Carrier, S., et al. (2014). Beneficial Effects of Caffeine in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease-Like Tau Pathology. *Neurobiol. Aging* 35, 2079–2090. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.027
- Lei, P., Ayton, S., Finkelstein, D. I., Spoerri, L., Ciccostoto, G. D., Wright, D. K., et al. (2012). Tau Deficiency Induces Parkinsonism with Dementia by Impairing APP-Mediated Iron export. *Nat. Med.* 18, 291–295. doi:10.1038/nm.2613
- Lemche, E. (2018). Early Life Stress and Epigenetics in Late-Onset Alzheimer's Dementia: A Systematic Review. *Cg* 19, 522–602. doi:10.2174/1389202919666171229145156
- Lesuis, S. L., Hoeijmakers, L., Korosi, A., de Rooij, S. R., Swaab, D. F., Kessels, H. W., et al. (2018). Vulnerability and Resilience to Alzheimer's Disease: Early Life Conditions Modulate Neuropathology and Determine Cognitive reserve. *Alz Res. Ther.* 10, 95. doi:10.1186/s13195-018-0422-7
- Liu, B., Liu, J., and Shi, J.-S. (2020). SAMP8 Mice as a Model of Age-Related Cognition Decline with Underlying Mechanisms in Alzheimer's Disease. *Jad*, 385–395. doi:10.3233/JAD-200063
- Liu, X., Li, X., Xia, B., Jin, X., Zou, Q., Zeng, Z., et al. (2021). High-Fiber Diet Mitigates Maternal Obesity-Induced Cognitive and Social Dysfunction in the Offspring Via Gut-Brain Axis. *Cell Metab.* 33, 923–938.e6. doi:10.1016/j.cmet.2021.02.002
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., et al. (2020). Dementia Prevention, Intervention, and Care: 2020 Report of the

- Lancet Commission. *The Lancet* 396, 413–446. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6
- Lo, A. C., Iscru, E., Blum, D., Tesseur, I., Callaerts-Vegh, Z., Bué, L., et al. (2013). Amyloid and Tau Neuropathology Differentially Affect Prefrontal Synaptic Plasticity and Cognitive Performance in Mouse Models of Alzheimer's Disease. *Jad* 37, 109–125. doi:10.3233/JAD-122296
- Luo, G., Wei, R., Wang, S., and Wang, J. (2017). Paternal Bisphenol A Diet Changes Prefrontal Cortex Proteome and Provokes Behavioral Dysfunction in Male Offspring. *Chemosphere* 184, 720–729. doi:10.1016/j.chemosphere.2017.06.050
- Marciniak, E., Leboucher, A., Caron, E., Ahmed, T., Tailleur, A., Dumont, J., et al. (2017). Tau Deletion Promotes Brain Insulin Resistance. *J. Exp. Med.* 214, 2257–2269. doi:10.1084/jem.20161731
- Marin, O., Valiente, M., Ge, X., and Tsai, L.-H. (2010). Guiding Neuronal Cell Migrations. *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* 2, a001834. doi:10.1101/cshperspect.a001834
- Martin, S. A. L., Jameson, C. H., Allan, S. M., and Lawrence, C. B. (2014). Maternal High-Fat Diet Worsens Memory Deficits in the Triple-Transgenic (3xTgAD) Mouse Model of Alzheimer's Disease. *PLoS One* 9, e99226. doi:10.1371/journal.pone.0099226
- Martisova, E., Aisa, B., Gueren, G., and Javier Ramirez, M. (2013). Effects of Early Maternal Separation on Biobehavioral and Neuropathological Markers of Alzheimer's Disease in Adult Male Rats. *Car* 10, 420–432. doi:10.2174/1567205011310040007
- Massaro, A. N., Chang, T., Baumgart, S., McCarter, R., Nelson, K. B., and Glass, P. (2014). Biomarkers S100B and Neuron-specific Enolase Predict Outcome in Hypothermia-Treated Encephalopathic Newborns*. *Pediatr. Crit. Care Med.* 15, 615–622. doi:10.1097/PCC.0000000000000155
- Matsuzaki, T., Sasaki, K., Tanizaki, Y., Hata, J., Fujimi, K., Matsui, Y., et al. (2010). Insulin Resistance Is Associated with the Pathology of Alzheimer Disease: the Hisayama Study. *Neurology* 75, 764–770. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ee25f
- McPherson, N. O., Bell, V. G., Zander-Fox, D. L., Fullston, T., Wu, L. L., Robker, R. L., et al. (2015). When Two Obese Parents Are Worse Than One! Impacts on Embryo and Fetal Development. *Am. J. Physiology-Endocrinology Metab.* 309, E568–E581. doi:10.1152/ajpendo.00230.2015
- Mellén, M., Ayata, P., Dewell, S., Kriacucionis, S., and Heintz, N. (2012). MeCP2 Binds to ShmC Enriched within Active Genes and Accessible Chromatin in the Nervous System. *Cell* 151, 1417–1430. doi:10.1016/j.cell.2012.11.022
- Metzger, F. (2010). Molecular and Cellular Control of Dendrite Maturation during Brain Development. *Cmp* 3, 1–11. doi:10.2174/1874467211003010001
- Miller, D. B., and O'Callaghan, J. P. (2008). Do early-life insults contribute to the late-life development of Parkinson and Alzheimer diseases. *Metabolism* 57 (Suppl. 2), S44–S49. doi:10.1016/j.metabol.2008.07.011
- Moceri, V. M., Kukull, W. A., Emanuel, I., van Belle, G., and Larson, E. B. (2000). Early-life Risk Factors and the Development of Alzheimer's Disease. *Neurology* 54, 415. doi:10.1212/wnl.54.2.415
- Modgil, S., Lahiri, D. K., Sharma, V. L., and Anand, A. (2014). Role of Early Life Exposure and Environment on Neurodegeneration: Implications on Brain Disorders. *Transl Neurodegener* 3, 9. doi:10.1186/2047-9158-3-9
- Mondragón-Rodríguez, S., Salas-Gallardo, A., González-Pereyra, P., Macías, M., Ordaz, B., Peña-Ortega, F., et al. (2018). Phosphorylation of Tau Protein Correlates with Changes in Hippocampal Theta Oscillations and Reduces Hippocampal Excitability in Alzheimer's Model. *J. Biol. Chem.* 293, 8462–8472. doi:10.1074/jbc.RA117.001187
- Mondragón-Rodríguez, S., Salgado-Burgos, H., and Peña-Ortega, F. (2020). Circuitry and Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease: A New Tau Hypothesis. *Neural Plasticity* 2020, 1–11. doi:10.1155/2020/2960343
- Monti, N., Cavallaro, R. A., Stoccoro, A., Nicolai, V., Scarpa, S., Kovacs, G. G., et al. (2020). CpG and Non-CpG Presenilin1 Methylation Pattern in Course of Neurodevelopment and Neurodegeneration Is Associated with Gene Expression in Human and Murine Brain. *Epigenetics* 15, 781–799. doi:10.1080/15592294.2020.1722917
- Moody, L., Chen, H., and Pan, Y.-X. (2017). Early-Life Nutritional Programming of Cognition-The Fundamental Role of Epigenetic Mechanisms in Mediating the Relation between Early-Life Environment and Learning and Memory Process. *Adv. Nutr.* 8, 337–350. doi:10.3945/an.116.014209
- Mouw, J. K., Ou, G., and Weaver, V. M. (2014). Extracellular Matrix Assembly: a Multiscale Deconstruction. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol* 15, 771–785. doi:10.1038/nrm3902
- Mueller, N. T., Bakacs, E., Combellick, J., Grigoryan, Z., and Dominguez-Bello, M. G. (2015). The Infant Microbiome Development: Mom Matters. *Trends Mol. Med.* 21, 109–117. doi:10.1016/j.molmed.2014.12.002
- Mychasiuk, R., Harker, A., Illynskyy, S., and Gibb, R. (2013). Paternal Stress Prior to conception Alters DNA Methylation and Behaviour of Developing Rat Offspring. *Neuroscience* 241, 100–105. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.03.025
- Najar, J., Östling, S., Gudmundsson, P., Sundh, V., Johansson, L., Kern, S., et al. (2019). Cognitive and Physical Activity and Dementia. *Neurology* 92, e1322–e1330. doi:10.1212/WNL.0000000000007021
- Negishi, T., Kawasaki, K., Suzuki, S., Maeda, H., Ishii, Y., Kyuwa, S., et al. (2004). Behavioral Alterations in Response to Fear-Provoking Stimuli and Tranylcypromine Induced by Perinatal Exposure to Bisphenol A and Nonylphenol in Male Rats. *Environ. Health Perspect.* 112, 1159–1164. doi:10.1289/ehp.6961
- Nguyen, T. T., Ta, Q. T. H., Nguyen, T. K. O., Nguyen, T. T. D., and Van Giau, V. (2020). Type 3 Diabetes and its Role Implications in Alzheimer's Disease. *Ijms* 21, 3165. doi:10.3390/ijms21093165
- Nikolac Perkovic, M., Videtic Paska, A., Konjevod, M., Kouter, K., Svob Strac, D., Nedic Erjavec, G., et al. (2021). Epigenetics of Alzheimer's Disease. *Biomolecules* 11, 195. doi:10.3390/biom11020195
- Nizari, S., Carare, R. O., and Hawkes, C. A. (2016). Increased Aβ Pathology in Aged Tg2576 Mice Born to Mothers Fed a High Fat Diet. *Sci. Rep.* 6, 21981. doi:10.1038/srep21981
- Olayinka, O., Olayinka, O. O., Alemu, B. T., Akpinar-Elci, M., and Grossberg, G. T. (2019). Toxic Environmental Risk Factors for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Aging Med. Healthc.* 10, 4–17. doi:10.33879/amh.2019.1727
- Parsons, J. T., Horwitz, A. R., and Schwartz, M. A. (2010). Cell Adhesion: Integrating Cytoskeletal Dynamics and Cellular Tension. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol* 11, 633–643. doi:10.1038/nrm2957
- Perera, F. P., Rauh, V., Whyatt, R. M., Tang, D., Tsai, W. Y., Bernert, J. T., et al. (2005). A Summary of Recent Findings on Birth Outcomes and Developmental Effects of Prenatal ETS, PAH, and Pesticide Exposures. *Neurotoxicology* 26, 573–587. doi:10.1016/j.neuro.2004.07.007
- Polito, C., Cai, Z.-Y., Shi, Y.-L., Li, X.-M., Yang, R., Shi, M., et al. (2018). Association of Tea Consumption with Risk of Alzheimer's Disease and Anti-beta-amyloid Effects of Tea. *Nutrients* 10, 655. doi:10.3390/nu10050655
- Polydoro, M., Acker, C. M., Duff, K., Castillo, P. E., and Davies, P. (2009). Age-dependent Impairment of Cognitive and Synaptic Function in the Htau Mouse Model of Tau Pathology. *J. Neurosci.* 29, 10741–10749. doi:10.1523/JNEUROSCI.1065-09.2009
- Poston, L., Caleyachetty, R., Nattangius, S., Corvalán, C., Uauy, R., Herring, S., et al. (2016). Preconceptional and Maternal Obesity: Epidemiology and Health Consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 4, 1025–1036. doi:10.1016/S2213-8587(16)30217-0
- Proença, I. C. T., Gonçalves, L. K., Schmitz, F., Mello, A., Funchal, C. S., Wyse, A., et al. (2021). Purple Grape Juice Consumption during the Gestation Reduces Acetylcholinesterase Activity and Oxidative Stress Levels Provoked by High-Fat Diet in hippocampus from Adult Female Rats Descendants. *Acad. Bras. Ciênc.* 93, e20191002. doi:10.1590/0001-376520210191002
- Rahman, M. H., Akter, R., Bhattacharya, T., Abdel-Daim, M. M., Alkahtani, S., Arafah, M. W., et al. (2020). Resveratrol and Neuroprotection: Impact and its Therapeutic Potential in Alzheimer's Disease. *Front. Pharmacol.* 11, 619024. doi:10.3389/fphar.2020.619024
- Ramsay, H., Barnett, J. H., Murray, G. K., Mäki, P., Hurtig, T., Nordström, T., et al. (2016). Smoking in Pregnancy, Adolescent Mental Health and Cognitive Performance in Young Adult Offspring: Results from a Matched Sample within a Finnish Cohort. *BMC Psychiatry* 16, 430. doi:10.1186/s12888-016-1142-9
- Reitz, C., Brayne, C., and Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer Disease. *Nat. Rev. Neurol.* 7, 137–152. doi:10.1038/nrneurol.2011.2

- Reitz, C., and Mayeux, R. (2009). Endophenotypes in normal Brain Morphology and Alzheimer's Disease: a Review. *Neuroscience* 164, 174–190. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.04.006
- Rostami, F., Javan, M., Moghimi, A., Haddad-Mashadrizheh, A., and Fereidoni, M. (2020). Prenatal Stress Promotes Icv-STZ-Induced Sporadic Alzheimer's Pathology through central Insulin Signaling Change. *Life Sci.* 241, 117154. doi:10.1016/j.lfs.2019.117154
- Rothman, S. M., Herdener, N., Camandola, S., Texel, S. J., Mughal, M. R., Cong, W.-N., et al. (2012). 3xTgAD Mice Exhibit Altered Behavior and Elevated A β after Chronic Mild Social Stress. *Neurobiol. Aging* 33, 830. e1. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.005
- Ryan, B. C., and Vandenbergh, J. G. (2006). Developmental Exposure to Environmental Estrogens Alters Anxiety and Spatial Memory in Female Mice. *Horm. Behav.* 50, 85–93. doi:10.1016/j.yhbeh.2006.01.007
- Sanguinetti, E., Guzzardi, M. A., Tripodi, M., Panetta, D., Selma-Royo, M., Zega, A., et al. (2019). Microbiota Signatures Relating to Reduced Memory and Exploratory Behaviour in the Offspring of Overweight Mothers in a Murine Model. *Sci. Rep.* 9, 12609. doi:10.1038/s41598-019-48090-8
- Schaffer, T. K., Wohlenberg, M. F., de Souza Machado, F., Bortolato, G., Marinho, J. P., da Silva Medeiros, N., et al. (2019). Chronic Consumption of Purple Grape Juice in Gestational-Lactation and post Lactation Promotes Anxiolytic Effect and Antioxidant Defense Improvement in Brain from Wistar Male Offsprings. *J. Nutr. Intermediary Metab.* 15, 46–54. doi:10.1016/j.jnim.2018.12.005
- Sennvik, K., Boekhoorn, K., Lasrado, R., Terwel, D., Verhaeghe, S., Korrr, H., et al. (2007). Tau-4R Suppresses Proliferation and Promotes Neuronal Differentiation in the hippocampus of Tau Knockin/Knockout Mice. *FASEB j.* 21, 2149–2161. doi:10.1096/fj.06-7735com
- Sergeant, N., Bretteville, A., Hamdane, M., Caillet-Boudin, M.-L., Grognet, P., Bombois, S., et al. (2008). Biochemistry of Tau in Alzheimer's Disease and Related Neurological Disorders. *Expert Rev. Proteomics* 5, 207–224. doi:10.1586/14789450.5.2.207
- Shi, D.-Q., Ali, I., Tang, J., and Yang, W.-C. (2017). New Insights into 5hmC DNA Modification: Generation, Distribution and Function. *Front. Genet.* 8, 100. doi:10.3389/fgene.2017.00100
- Sierksma, A. S. R., Vanmierlo, T., De Vry, J., Raijmakers, M. E. A., Steinbusch, H. W.-N., van den Hove, D. L. A., et al. (2012). Effects of Prenatal Stress Exposure on Soluble A β and Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Male and Female APPswe/PS1dE9 Mice. *Neurochem. Int.* 61, 697–701. doi:10.1016/j.neuint.2012.06.022
- Singh, S., and Li, S. S.-L. (2012). Epigenetic Effects of Environmental Chemicals Bisphenol A and Phthalates. *Ijms* 13, 10143–10153. doi:10.3390/ijms130810143
- Sosa, L. J., Cáceres, A., Dupraz, S., Oksdath, M., Quiroga, S., and Lorenzo, A. (2017). The Physiological Role of the Amyloid Precursor Protein as an Adhesion Molecule in the Developing Nervous System. *J. Neurochem.* 143, 11–29. doi:10.1111/jnc.14122
- Stoyanova, E., Riad, M., Rao, A., and Heintz, N. (2021). 5-Hydroxymethylcytosine-mediated Active Demethylation Is Required for Mammalian Neuronal Differentiation and Function. *Elife* 10, e66973. doi:10.7554/eLife.66973
- Stroud, H., Su, S. C., Hrvatin, S., Greben, A. W., Renthal, W., Boxer, L. D., et al. (2017). Early-Life Gene Expression in Neurons Modulates Lasting Epigenetic States. *Cell* 171, 1151–1164. e16. doi:10.1016/j.cell.2017.09.047
- Sukjamnong, S., Thongkorn, S., Kanlayaprasit, S., Saeliw, T., Hussem, K., Warayanon, W., et al. (2020). Prenatal Exposure to Bisphenol A Alters the Transcriptome-Interactome Profiles of Genes Associated with Alzheimer's Disease in the Offspring hippocampus. *Sci. Rep.* 10, 9487. doi:10.1038/s41598-020-65229-0
- Sun, W., Ban, J.-B., Zhang, N., Zu, Y.-K., and Sun, W.-X. (2014). Perinatal exposure to Di-(2-ethylhexyl)-Phthalate leads to cognitive dysfunction and phospho-tau level increase in aged rats. *Environ Toxicol* 29, 596–603. doi:10.1002/tox.21785
- Syeda, T., Sanchez-Tapia, M., Pinedo-Vargas, L., Granados, O., Cuervo-Zanatta, D., Rojas-Santiago, E., et al. (2018). Bioactive Food Abates Metabolic and Synaptic Alterations by Modulation of Gut Microbiota in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Jad* 66, 1657–1682. doi:10.3233/JAD-180556
- Talbot, K., Wang, H.-Y., Kazi, H., Han, L.-Y., Bakshi, K. P., Stucky, A., et al. (2012). Demonstrated Brain Insulin Resistance in Alzheimer's Disease Patients Is Associated with IGF-1 Resistance, IRS-1 Dysregulation, and Cognitive Decline. *J. Clin. Invest.* 122, 1316–1338. doi:10.1172/JCI59903
- Tao, H., Xie, P., Cao, Y., Shu, L., Li, L., Chen, J., et al. (2018). The Dynamic DNA Demethylation during Postnatal Neuronal Development and Neural Stem Cell Differentiation. *Stem Cell Int.* 2018, 1–10. doi:10.1155/2018/2186301
- Tian, Y.-H., Baek, J.-H., Lee, S.-Y., and Jang, C.-G. (2010). Prenatal and Postnatal Exposure to Bisphenol A Induces Anxiolytic Behaviors and Cognitive Deficits in Mice. *Synapse* 64, 432–439. doi:10.1002/syn.20746
- Tini, G., Scagliola, R., Monacelli, F., La Malfa, G., Porto, I., Brunelli, C., et al. (2020). Alzheimer's Disease and Cardiovascular Disease: A Particular Association. *Cardiol. Res. Pract.* 2020, 1–10. doi:10.1155/2020/2617970
- Tortelli, R., Lozupone, M., Guerra, V., Barulli, M. R., Imbimbo, B. P., Capozzo, R., et al. (2017). Midlife Metabolic Profile and the Risk of Late-Life Cognitive Decline. *Jad* 59, 121–130. doi:10.3233/JAD-170153
- Tunc, T., Karaoglu, A., Cayci, T., Demirkaya, E., Kul, M., Yaman, H., et al. (2010). The Relation between Delivery Type and Tau Protein Levels in Cord Blood. *Pediatr. Int.* 52, 872–875. doi:10.1111/j.1442-200X.2010.03213.x
- Van der Jeugd, A., Vermaercke, B., Derisbourg, M., Lo, A. C., Hamdane, M., Blum, D., et al. (2013). Progressive Age-Related Cognitive Decline in Tau Mice. *Jad* 37, 777–788. doi:10.3233/JAD-130110
- Viberg, H. (2009). Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers 203 and 206 during the Neonatal Brain Growth Spurt Affects Proteins Important for normal Neurodevelopment in Mice. *Toxicol. Sci.* 109, 306–311. doi:10.1093/toxsci/kfp074
- Viberg, H., Fredriksson, A., Buratovic, S., and Eriksson, P. (2011). Dose-dependent Behavioral Disturbances after a Single Neonatal Bisphenol A Dose. *Toxicology* 290, 187–194. doi:10.1016/j.tox.2011.09.006
- Vyas, S., Rodrigues, A. J., Silva, J. M., Tronche, F., Almeida, O. F. X., Sousa, N., et al. (2016). Chronic Stress and Glucocorticoids: From Neuronal Plasticity to Neurodegeneration. *Neural Plasticity* 2016, 1–15. doi:10.1155/2016/6391686
- Wajman, J. R., Mansur, L. L., and Yassuda, M. S. (2019). Lifestyle Patterns as a Modifiable Risk Factor for Late-Life Cognitive Decline: A Narrative Review Regarding Dementia Prevention. *Cas* 11, 90–99. doi:10.2174/1874609811666181003160225
- Wang, C., Niu, R., Zhu, Y., Han, H., Luo, G., Zhou, B., et al. (2014). Changes in Memory and Synaptic Plasticity Induced in Male Rats after Maternal Exposure to Bisphenol A. *Toxicology* 322, 51–60. doi:10.1016/j.tox.2014.05.001
- Wang, J.-Z., and Liu, F. (2008). Microtubule-associated Protein Tau in Development, Degeneration and protection of Neurons. *Prog. Neurobiol.* 85, 148–175. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.03.002
- Weaver, I. C. G., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., et al. (2004). Epigenetic Programming by Maternal Behavior. *Nat. Neurosci.* 7, 847–854. doi:10.1038/nn1276
- Wijesekara, N., Gonçalves, R. A., Ahrens, R., De Felice, F. G., and Fraser, P. E. (2018). Tau Ablation in Mice Leads to Pancreatic β Cell Dysfunction and Glucose Intolerance. *FASEB j.* 32, 3166–3173. doi:10.1096/fj.201701352
- Wijesekara, N., Gonçalves, R. A., Ahrens, R., Ha, K., De Felice, F. G., and Fraser, P. E. (2021). Combination of Human Tau and Islet Amyloid Polypeptide Exacerbates Metabolic Dysfunction in Transgenic Mice. *J. Pathol.* 254, 244–253. doi:10.1002/path.5674
- World Health Organization (2021). Dementia. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (Accessed November 28, 2021).
- Wu, J., Basha, M. R., Brock, B., Cox, D. P., Cardozo-Pelaez, F., McPherson, C. A., et al. (2008). Alzheimer's Disease (AD)-Like Pathology in Aged Monkeys after Infantile Exposure to Environmental Metal Lead (Pb): Evidence for a Developmental Origin and Environmental Link for AD. *J. Neurosci.* 28, 3–9. doi:10.1523/JNEUROSCI.4405-07.2008
- Xu, X.-h., Zhang, J., Wang, Y.-m., Ye, Y.-p., and Luo, Q.-q. (2010). Perinatal Exposure to Bisphenol-A Impairs Learning-Memory by Concomitant Down-Regulation of N-Methyl-D-Aspartate Receptors of hippocampus in Male Offspring Mice. *Horm. Behav.* 58, 326–333. doi:10.1016/j.yhbeh.2010.02.012
- Xue, J., Zhang, L., Xie, X., Gao, Y., Jiang, L., Wang, J., et al. (2020). Prenatal Bisphenol A Exposure Contributes to Tau Pathology: Potential Roles of CDK5/GSK3 β /PP2A axis in BPA-Induced Neurotoxicity. *Toxicology* 438, 152442. doi:10.1016/j.tox.2020.152442
- Yao, T., Itoh, K., Nakamura, K., Ogi, H., Fujiwara, Y., and Fushiki, S. (2008). Genome-wide Analysis of Epigenomic Alterations in Fetal Mouse Forebrain after Exposure to Low Doses of Bisphenol A.

- Biochem. Biophysical Res. Commun.* 376, 563–567. doi:10.1016/j.bbrc.2008.09.028
- Yu, Y., Run, X., Liang, Z., Li, Y., Liu, F., Liu, Y., et al. (2009). Developmental Regulation of Tau Phosphorylation, Tau Kinases, and Tau Phosphatases. *J. Neurochem.* 108, 1480–1494. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.05882.x
- Zappettini, S., Faivre, E., Ghestem, A., Carrier, S., Buée, L., Blum, D., et al. (2019). Caffeine Consumption during Pregnancy Accelerates the Development of Cognitive Deficits in Offspring in a Model of Tauopathy. *Front. Cel. Neurosci.* 13, 438. doi:10.3389/fncel.2019.00438
- Zhang, S., Li, X., Wang, Z., Liu, Y., Gao, Y., Tan, L., et al. (2017). Paternal Spatial Training Enhances Offspring's Cognitive Performance and Synaptic Plasticity in Wild-type but Not Improve Memory Deficit in Alzheimer's Mice. *Sci. Rep.* 7, 1521. doi:10.1038/s41598-017-01811-3
- Zhang, Y., Zhang, Z., Li, L., Xu, K., Ma, Z., Chow, H. M., et al. (2020). Selective Loss of 5hmC Promotes Neurodegeneration in the Mouse Model of Alzheimer's Disease. *FASEB j.* 34, 16364–16382. doi:10.1096/fj.202001271R
- Zhao, W. Q., De Felice, F. G., Fernandez, S., Chen, H., Lambert, M. P., Quon, M. J., et al. (2008). Amyloid Beta Oligomers Induce Impairment of Neuronal Insulin Receptors. *FASEB j.* 22, 246–260. doi:10.1096/fj.06-7703com
- Zhou, Y., Kong, Y., Fan, W., Tao, T., Xiao, Q., Li, N., et al. (2020). Principles of RNA Methylation and Their Implications for Biology and Medicine. *Biomed. Pharmacother.* 131, 110731. doi:10.1016/j.biopha.2020.110731
- Zhou, Y., Zhu, H., Wu, H. Y., Jin, L. Y., Chen, B., Pang, H. Y., et al. (2018). Diet-Induced Paternal Obesity Impairs Cognitive Function in Offspring by Mediating Epigenetic Modifications in Spermatozoa. *Obesity* 26, 1749–1757. doi:10.1002/oby.22322
- Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.
- Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.
- Copyright © 2022 Gauvrit, Benderradji, Buée, Blum and Vieau. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Article

Multi-Omics Data Integration Reveals Sex-Dependent Hippocampal Programming by Maternal High-Fat Diet during Lactation in Adult Mouse Offspring

Thibaut Gaurvit ^{1,2} , Hamza Benderradji ^{1,2} , Alexandre Pelletier ³ , Soulaïmane Aboulouard ⁴ , Emilie Faivre ^{1,2}, Kévin Carvalho ^{1,2}, Aude Deleau ^{1,2}, Emmanuelle Vallez ⁵, Agathe Launay ^{1,2}, Anna Bogdanova ^{1,2}, Mélanie Besegeher ⁶, Stéphanie Le Gras ⁷, Anne Tailleux ⁵, Michel Salzet ⁴, Luc Buée ^{1,2} , Fabien Delahaye ⁸, David Blum ^{1,2} and Didier Vieau ^{1,2,*} 

- ¹ UMR-S1172, Lille Neurosciences & Cognition, University of Lille, INSERM, CHU Lille, 59000 Lille, France; thibaut.gaurvit@inserm.fr (T.G.); hamza.benderradji@chu-lille.fr (H.B.); emilie.faivre@inserm.fr (E.F.); kevin.carvalho.fr@gmail.com (K.C.); 1rohmera@gmail.com (A.D.); agathe.launay@inserm.fr (A.L.); anna.bogdanova@inserm.fr (A.B.); luc.buee@inserm.fr (L.B.); david.blum@inserm.fr (D.B.)
- ² Alzheimer & Tauopathies, LabEX DISTALZ, 59045 Lille, France
- ³ The Department of Pharmacology & Biophysics, Chobanian & Avedisian School of Medicine, Boston University, Boston, MA 02118, USA; admpelletier@gmail.com
- ⁴ U1192—Laboratoire Protéomique, Réponse Inflammatoire et Spectrométrie de Masse (PRISM), University of Lille, INSERM, 59000 Lille, France; soulaïmane.aboulouard@univ-lille.fr (S.A.); michel.salzet@univ-lille.fr (M.S.)
- ⁵ Institut Pasteur de Lille, U1011-EGID, University of Lille, INSERM, CHU Lille, 59000 Lille, France; emmanuelle.vallez@pasteur-lille.fr (E.V.); anne.tailleux@univ-lille.fr (A.T.)
- ⁶ US 41-UMS 2014-PLBS, Animal Facility, University of Lille, CNRS, INSERM, CHU Lille, 59000 Lille, France; melanie.besegeher@univ-lille.fr
- ⁷ CNRS U7104, INSERM U1258, GenomEast Platform, IGBMC, University of Strasbourg, 67412 Illkirch, France; stephanie.le-gras@igbmc.fr
- ⁸ Sanofi Precision Medicine and Computational Biology, 94081 Vitry-sur-Seine, France; fabien.delahaye@sanofi.com
- * Correspondence: didier.vieau@univ-lille.fr



Citation: Gaurvit, T.; Benderradji, H.; Pelletier, A.; Aboulouard, S.; Faivre, E.; Carvalho, K.; Deleau, A.; Vallez, E.; Launay, A.; Bogdanova, A.; et al. Multi-Omics Data Integration Reveals Sex-Dependent Hippocampal Programming by Maternal High-Fat Diet during Lactation in Adult Mouse Offspring. *Nutrients* **2023**, *15*, 4691. <https://doi.org/10.3390/nu15214691>

Academic Editor: Bruce W. Hollis

Received: 5 October 2023

Revised: 26 October 2023

Accepted: 2 November 2023

Published: 5 November 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Early-life exposure to high-fat diets (HF) can program metabolic and cognitive alterations in adult offspring. Although the hippocampus plays a crucial role in memory and metabolic homeostasis, few studies have reported the impact of maternal HF on this structure. We assessed the effects of maternal HF during lactation on physiological, metabolic, and cognitive parameters in young adult offspring mice. To identify early-programming mechanisms in the hippocampus, we developed a multi-omics strategy in male and female offspring. Maternal HF induced a transient increased body weight at weaning, and a mild glucose intolerance only in 3-month-old male mice with no change in plasma metabolic parameters in adult male and female offspring. Behavioral alterations revealed by a Barnes maze test were observed both in 6-month-old male and female mice. The multi-omics strategy unveiled sex-specific transcriptomic and proteomic modifications in the hippocampus of adult offspring. These studies that were confirmed by regulon analysis show that, although genes whose expression was modified by maternal HF were different between sexes, the main pathways affected were similar with mitochondria and synapses as main hippocampal targets of maternal HF. The effects of maternal HF reported here may help to better characterize sex-dependent molecular pathways involved in cognitive disorders and neurodegenerative diseases.

Keywords: maternal high-fat diet; multi-omics; sexual dimorphism; hippocampus

1. Introduction

The prevalence of obesity has been rising steadily for several decades, and is predicted to reach 18% in men and surpass 21% in women in 2025, three times more than in 1975 [1,2].

As a result, the proportion of overweight or obese childbearing women has also risen, suggesting that children are exposed to high-calorie food during the early phases of their development [3]. Although wealthy countries are the most affected, with obesity affecting almost half of pregnant women in the United States [4], low- and middle-income countries are also impacted, making obesity in pregnancy a global health issue [5]. In addition to being a risk factor for many disorders for pregnant women [6], maternal obesity can also have consequences for offspring. Indeed, it is now widely accepted that maternal obesity can have long-term consequences for the adult offspring, as stipulated by the concept of the developmental origins of health and disease (DOHaD), introduced in the 1980s by David Barker [7]. This concept, also known as perinatal programming, suggests that environmental stress during the perinatal period, such as maternal food overconsumption, modifies the developmental trajectory of the fetus and/or the newborn and diminishes plasticity reserves, which may have a long-lasting effect increasing the risk of developing diseases in adulthood [8–11].

Since this pioneering work [12], numerous epidemiological studies in humans have confirmed that maternal obesity might promote the development of cardiometabolic disorders in adult offspring [13]. To better understand the underlying biological mechanisms, researchers have developed animal models that mimic maternal obesity, notably by feeding females with high-fat diets (HF) before and/or during gestation and/or lactation [14]. Although most of these studies have focused on metabolism, recent epidemiological studies have reported that maternal obesity can also lead to neurodevelopmental alterations in the offspring, which may increase the risk of developing cognitive disorders. Indeed, a recent meta-analysis indicates that maternal obesity before pregnancy increases the risk of attention deficit-hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, developmental delay, and emotional/behavioral problems in child [15].

Although these reports focused on the consequences for adolescents due to the difficulty of longitudinal follow-up, several experimental studies using different animal models suggest that maternal HF during the perinatal period may increase the risk of locomotor, memory, and anxiety disorders at later stages in older animals [16,17]. These few experimental studies, mainly performed in the hippocampus, a brain structure particularly sensitive to metabolic stress [18] and playing a crucial role in behavioral processes, have associated cognitive disorders with synaptic modifications [19], neuroinflammation [20,21], and metabolic impairments [22]. However, the data remain sometimes contradictory and further work is necessary to determine the underpinning biological mechanisms. Indeed, while most studies show that maternal HF induces impaired cognition associated with synaptic loss [22,23], it has also been reported that a similar diet improves memory and synaptic plasticity [24]. Most of these studies have been performed when cognitive disorders and brain alterations are clearly identified. It therefore seems interesting to look at the consequences at earlier stages. Moreover, although sex-dependent consequences of obesogenic maternal diets have been reported in the offspring, most studies have been usually performed on a single sex [21,25–28]. Thus, in the current study, we explored the early consequences of maternal HF both in male and female young adult mouse offspring before the appearance of significant metabolic and cognitive dysfunctions. Maternal HF was applied during lactation, a critical-time window corresponding to the peak of brain growth in rodents, which is very sensitive to environmental perturbations [29,30]. This critical developmental time period corresponds with the third trimester of gestation and the very beginning of lactation in humans, when synaptogenesis, axon maturation, dendritic growth, and gliogenesis are taking place [29,31]. To identify the early cellular and molecular hippocampal targets of maternal HF in the offspring, we have carried out an unsupervised approach using a multi-omics strategy (transcriptomics, proteomics, and regulomics). This type of strategy has already been successfully used to study modifications during aging that are associated with cognitive impairments, and has enabled the discovery of new biological pathways [32,33]. However, to our knowledge no such strategy has been used to decipher the early hippocampal consequences of maternal HF in male and female mouse offspring.

2. Materials and Methods

2.1. Animals

Eight-week-old C57Bl6/J female mice (W) were mated with THY-Tau22 (T) male mice, a heterozygous model of tauopathy (2 females per male). After 2 weeks, females were housed individually. During lactation (postnatal day P0 to P21), females were randomly allocated to either a high-fat (58% of fat, Research Diets D12331; H; $n = 14$ dams) or a control diet (13.5% of fat, Safe A03; C; $n = 14$ dams), generating 2 groups: WC and WH mice. Nutrient composition of each diet is listed in Supplementary Table S1. At P1, litter size was adjusted to 6 pups per dam. At weaning (P21), offspring was fed a standard diet (8.4% of fat, Safe A04) and housed according to sex and maternal diet (3 animals per cage) until the sacrifice at 7 months of age ($n = 19$ WC females; $n = 19$ WH females; $n = 17$ WC males; $n = 17$ WH males). In all groups body weight, food and water intake were recorded weekly (Figure 1).

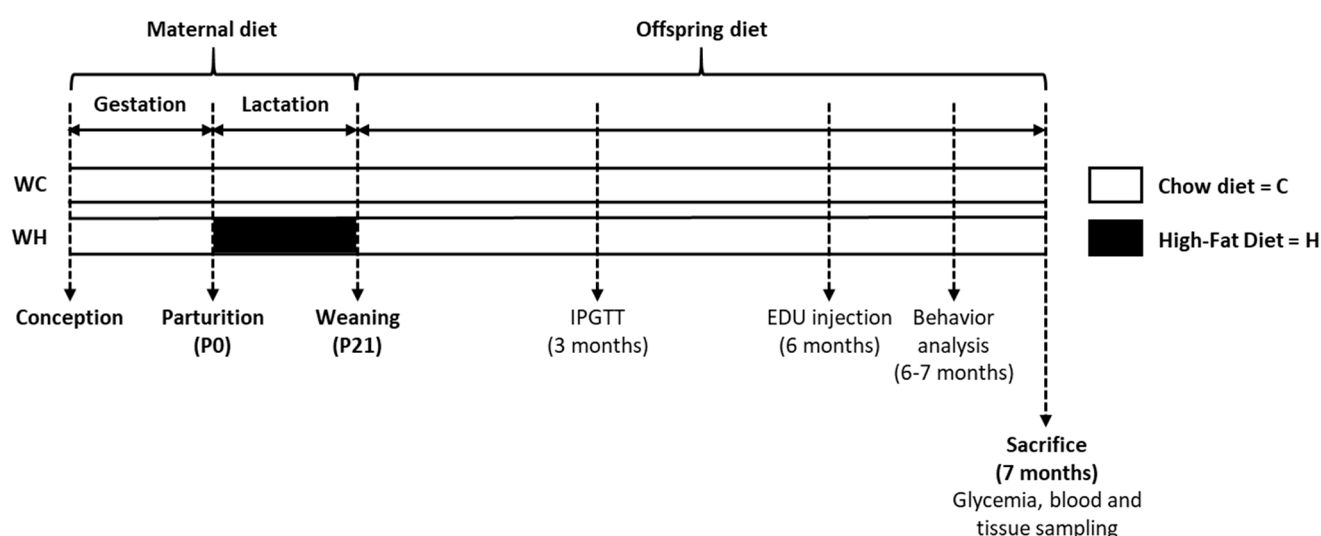


Figure 1. Experimental protocol. C57Bl6/J (W) dams received either a chow (13.5% of fat, C; $n = 14$ dams) or high-fat (58% of fat, H; $n = 14$ dams) diet during lactation generating 2 groups: WC and WH offspring. After weaning, offspring fed a chow diet (8.4% of fat) until sacrifice at 7 months of age ($n = 19$ WC females; $n = 19$ WH females; $n = 17$ WC males; $n = 17$ WH males). An intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT) was performed at 3 months of age. 5-ethynyl-2'-deoxyuridine (EDU) injection and behavioral analysis were done respectively, at 6 and 7 months of age.

All animals were housed in a pathogen-free facility (University of Lille) and maintained under conditions controlled for temperature (22 °C and 12-h light/12-h dark cycle) with ad libitum access to food and water. All protocols were approved by an ethics committee (protocol #8677-2017011213553351v3).

2.2. Behavioural Study

Behavioral experiments were performed in animals between 6 and 7 months of age, randomly assigned by experimenters blinded to the genotype and phenotype of mice. Before testing the memory of mice, we made sure that they had no locomotor or anxiety impairment that might introduce bias in the analysis of the memory tests (actimetry, elevated plus maze; Supplementary Material). Long-term spatial memory was evaluated using the Barnes maze task. This maze is an elevated white circular PVC open platform (80 cm height, 120 cm diameter) with 40 equally spaced holes (5 cm of diameter) located at 5 cm from its circumference and a black escape box located under one of the 40 holes. This platform is surrounded by spatial cues to help guide the animal to the escape hole. To encourage the mouse to enter the escape box, a bright light was placed over the maze (900 lux). First, for the habituation step, mice were free to explore the maze and the escape

box for 3 min. Next, mice completed 4 days of acquisition training with 4 trials per day. For each trial, mice were placed in the start tube in the center of the maze (for 5 s) and then trained to locate the escape hole (randomized for all mice) using spatial cues surrounding the maze. If a mouse did not enter the escape hole in 3 min it was gently guided to the escape hole. Mice remained 60 s in the escape box before returning to their home cage. The inter-trial interval was 15 min. After each test, the maze was cleaned with 70% ethanol to avoid odor bias and the maze was rotated clockwise a quarter turn every day. For each trial, distance travelled, velocity, and time to find the target hole (latency) are measured by Ethiovision XT tracking system (Noldus). The retention step takes place 72 h after the last test. Each mouse was placed on the maze without the escape box for 2 min. Time spent in each quadrant was measured. Mice exploring the maze for less than 30 s were excluded (1 WC and 1 WH male mice).

2.3. Sacrifice and Brain Tissue Preparation

Animals were sacrificed at 7 months of age, after 6 h of fasting. Mice were euthanized by cervical dislocation. Brains were removed, hippocampi were dissected before being frozen in dry-ice and stored at -80°C for biochemical and RNA analyses. A subgroup of 7-month-old mice injected with 5-ethynyl-2'-deoxyuridine (EDU; 900584, Sigma-Aldrich, Saint-Louis, MO, USA) (see Section 2.7 for the protocol) were deeply anaesthetized with pentobarbital sodium and perfused with cold saline solution 0.9% and paraformaldehyde (PFA) 4% ($n = 7$ WC females; $n = 7$ WH females; $n = 4$ WC males; $n = 8$ WH males). Brains were removed and post-fixed in PFA 4% for 24 h and incubated in a sucrose 30% solution for 2 days, before being frozen in 2-methyl-butane at -40°C for 1 min and stored at -80°C .

2.4. Glycaemia

Blood glucose measurements in mice were performed after 6 h of fasting (postabsorptive condition) at 7 months of age (at the time of sacrifice). A drop of blood, obtained after incision of the tail vein was applied to a OneTouch strip linked to a OneTouch Verio Flew glucometer.

2.5. Glucose Tolerance Test

Glucose tolerance was assessed at 3 months of age using the intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT) following 6 h of morning fasting. D (+) glucose (1 g/kg; G8270, Sigma-Aldrich) was injected intraperitoneally. Blood glucose was then measured (see Section 2.4. for the protocol) at 0, 15, 30, 60, 90 and 120 min following injection.

2.6. Biochemical Plasma Parameters

Blood was collected at the tail vein after 6 h of fasting just before the animals were sacrificed (7 months of age). Blood was centrifuged at $1500 \times g$ for 15 min at 4°C . Plasma was separated, transferred to 1.5 mL Eppendorf tubes, and stored at -80°C until analysis. Plasma concentration of insulin was measured using the mouse insulin ELISA kit (10-1247-01, Mercodia AB; no cross-reactivity with proinsulin) following the manufacturer's instructions. Commercially available kits were used to measure total cholesterol (TC) (MG981813, Thermo Fischer Scientific, Waltham, MA, USA), triglycerides (TG) (157109910026, Diasys, Holzheim, Germany) and free fatty acids (FFA) (157819910935, Diasys) plasma concentrations applied to a biochemistry analyzer (Konelab20, Thermo Fischer Scientific) with colorimetric methods.

2.7. Adult Hippocampal Neurogenesis Analysis

2.7.1. 5-Ethynyl-2'-Deoxyuridine (EDU) Injection

In order to study the neurogenesis, 6-month-old mice ($n = 7$ WC females; $n = 7$ WH females; $n = 4$ WC males; $n = 8$ WH males) were injected with EDU (900584, Sigma-Aldrich), a modified thymidine analog that incorporates into DNA during cell division. Fifty mg/kg of body weight of EDU were injected 2 times per day for 3 days, 21 days before the sacrifice.

2.7.2. EDU Staining

The brains were cut to obtain 35 µm coronal floating sections using a cryostat. EDU was fluorescently labeled thanks to the Click-iT EDU 647 nm kit following the manufacturer's instructions (BCK-EDU647, Sigma-Aldrich). EDU staining was performed on serial sections of 35 µm separated by 350 µm. The images were obtained using an axioscan microscope (Axioscan Z1, Zeiss, Oberkochen, Germany) with a 20X objective. The number of EDU-positive cells in the subgranular zone of the hippocampal dentate gyrus was counted manually on serial coronal sections along the hippocampus.

2.8. RNA-Sequencing Analysis

2.8.1. RNA Extraction

Total RNA was extracted from hippocampal tissues using RNeasy Lipid Tissue Mini kit (1023539, QIAGEN; $n = 4$ /group for males and $n = 5$ /group for females). Freshly dissected tissue was disrupted using a polytron (PT2500E, Kinematica, Malters, Switzerland), homogenized in 900 µL of QIAzol lysis reagent, before chloroform extraction. After centrifugation ($12,000 \times g$, 15 min at 4 °C), the supernatant is recovered and RNA was precipitated with 70% ethanol, and transferred in RNeasy Mini spin column, washed and eluted in 40 µL RNase-free water. Quantity and quality were checked using a fluorometer (Qubit, ThermoFisher Scientific) and a capillary electrophoresis machine (Bioanalyzer, Agilent, Santa Clara, CA, USA). All samples have an RNA integrity number above 7, a ratio 28S/18S above 1.6, and sufficient RNA quantity for RNA-sequencing.

2.8.2. RNA-Sequencing Analysis

RNA-sequencing (RNA-seq) libraries were generated ($n = 5$ for females and $n = 4$ for males from each group) from 300 ng of total RNA using TruSeq Stranded mRNA Library Prep Kit (20020595, Illumina, San Diego, CA, USA) and IDT for Illumina—TruSeq RNA UD Indexes (96 Indexes, 96 Samples) (20040871, Illumina), according to manufacturer's instructions. Briefly, following purification with poly-T oligo attached magnetic beads, the mRNA was fragmented using divalent cations at 94 °C for 8 min. The cleaved RNA fragments were copied into first-strand cDNA using reverse transcriptase and random primers. Strand specificity was achieved by replacing dTTP with dUTP during second strand cDNA synthesis using DNA Polymerase I and RNase H. Following the addition of a single 'A' base and subsequent ligation of the adapter on double-stranded cDNA fragments, the products were purified and enriched with PCR [30 s at 98 °C; (10 s at 98 °C, 30 s at 60 °C, 30 s at 72 °C) $\times$ 12 cycles; 5 min at 72 °C] to create the cDNA library. Surplus PCR primers were removed by purification using SPRI select beads (wsr-410564, Beckman-Coulter, Brea, CA, USA) and the final cDNA libraries were checked for quality and quantified using capillary electrophoresis [average size ranging from 200 to 600 bp and limited presence of adapter dimers (120–130 bp band)]. Sequencing was performed on the Illumina Genome HiSeq 4000 and NextSeq 2000 as single-end 50-base reads following manufacturer's instructions.

2.8.3. Data Processing

Cutadapt 1.10 (--anywhere "A{100}" --quality-cutoff 20,20 --adapter AGATCGGAA-GAGCACACGTCTGAACTCCAGTCAC --minimum-length 40) was used to trim adapter and low-quality (Phred quality score below 20) bases and remove reads shorter than 40 bp after trimming. Reads mapping to rRNA sequences were also discarded. Reads were then mapped onto the mm10 assembly of *Mus musculus* genome using STAR version 2.5.3a (--twopassMode Basic) [34]. Gene expression was quantified using htseq-count release 0.6.1p1 (--mode union --minqual 10) [35] and gene annotations from Ensembl release 102. Statistical analysis was performed using R and DESeq2 1.16.1 Bioconductor library [36].

From expression matrix, gene set enrichment analysis was performed using GSEA software version 4.3.2 available on www.gsea-msigdb.org. We ran our expression dataset against a library of 10,673 ontology gene sets (7842 biological process, 1028 cellular component, 1803 molecular function; m5.all.v2022.1.Mm.symbols.gmt). The statistical significance (nominal p value) of the enrichment score (ES) was estimated by running 1000 gene set permutations. The ES was normalized (NES) to account for the size of the gene set. To adjust for multiple testing across the 10,673 gene sets, we computed the false discovery rate (FDR) and controlled the FDR at 25%, which corresponds to the threshold recommended in the GSEA user guide. Gene sets enrichment network was visualized using cytoscape software version 3.9.1. Clusters of gene sets were automatically annotated using spectral clustering of protein sequences (SCPS) cluster algorithm (label column: name, label algorithm: adjacent words, 3 words per label). Clusters with less than 5 set genes were removed to allow a better visualization. In addition, from GSEA results, we performed a leading edge analysis (LEA) of common mitochondria-related gene sets between males and females, to identify whether the genes most involved in enriching these gene sets are similar between both sexes. The genes that participate in the enrichment of at least 50% of the gene sets for LEA analysis for each sex were kept and considered as the most relevant genes.

Sequencing data that support the findings of this study have been deposited in the NCBI's Gene Expression Omnibus (GEO) database (GSE167123).

2.9. Mass Spectrometry

2.9.1. Protein Extraction

Hippocampal proteins were extracted from frozen tissue (-80°C). Hippocampal tissue was sonicated on ice in 200 μL of Tris buffer containing 10% sucrose (pH 7.4) and homogenized at 4°C for 1 h using a rotating mixer (714-459-0784, Benchmark). Homogenates were kept at -80°C until use. Protein concentrations were quantified using a bicinchoninic acid (BCA) protein assay (1023539, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Briefly, 25 μL of 1:10 diluted sample and a range of bovine serum albumin (BSA) from 0 to 2000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ were loaded to a 96-well plate. Then, 200 μL of reagent (196 μL reagent A + 4 μL reagent B) were added. After 30 min at 37°C , absorbance at 570 nm was measured using a photometer (multiskan FC, Thermo Fisher Scientific).

2.9.2. Proteomic Preparation

A shotgun bottom-up proteomic approach was carried out. All samples were resuspended in 100 μL of ammonium bicarbonate buffer (NH_4HCO_3 , 50 mM) and 50 μL of denaturation buffer (urea 6 M) were added, and the mixture was incubated and sonicated for 5 min. After denaturation, 50 μL of reduction buffer (Dithiothreitol- DTT 40 mM) were added to the sample, and incubated at 56°C for 40 min. Next, 50 μL of alkylation buffer (Iodoacetamide IAA 100 mM) were added to the sample, and the mixture was incubated in darkness for 40 min to allow for alkylation. To neutralize the free IAA, 50 μL of 600 mM Thio-urea buffer were added to the samples. A subsequent addition of 200 μL of ammonium bicarbonate buffer was made to reduce the urea concentration to below 1 M. For enzymatic digestion, a final concentration of 3% trypsin (3 μg trypsin/100 μg protein) was added to the diluted samples, and the mixture was incubated overnight at 37°C . To stop the digestion process, 10 μL of 5% trifluoroacetic acid (TFA) were added to the digested sample. Finally, the samples were dried using a SpeedVac. Prior to nLC-MS/MS analysis, the samples were desalted using ZipTip C-18 (ZTC18S096, Millipore, Burlington, MA, USA).

2.9.3. NanoLC-MS/MS Analysis

The digested proteins were analyzed utilizing a Nano Acquity UPLC system (Waters) connected to a Q-Exactive Orbitrap mass spectrometer (ThermoFisher Scientific) through a Nanospray Flex source. The samples were separated by means of an online reversed phase, using a pre-concentration column (nanoAcquity Symmetry C18, 5 μ m, 180 μ m $\times$ 20 mm) and an analytical column (nanoAcquity BEH C18, 1.7 μ m, 75 μ m $\times$ 250 mm). The peptides were separated by applying a linear gradient of acetonitrile in 0.1% formic acid (5–30%) for 2 h, at a flow rate of 300 nl/min. The Q-Exactive was operated in data-dependent acquisition (DDA) mode defined to analyze the ten most intense ions of MS analysis (Top 10). The MS analysis was performed with a m/z mass range between 300 and 1600, resolution of 70,000 FWHM, AGC of 3e6 ions and maximum injection time of 120 ms. The MS/MS analysis was performed with a m/z mass range between 200 to 2000, AGC of 5e4 ions, maximum injection time of 60 ms and resolution set at 17,500 FWHM. Higher energy collision dissociation (HCD) was set to 30%. Precursors ions with charges states $>+1$ and $<+8$ were kept for the fragmentation, with a dynamic exclusion time of 20 s.

2.9.4. Data Processing

The proteins were identified by comparing all MS/MS data with the proteome database of *Mus musculus* (Uniprot, release December 2021, 86,492 entries), using the MaxQuant software version 2.0.3.0 [37]. The oxidation of methionine and N-terminal protein acetylation were defined as variable modifications. The carbamidomethylation of cysteine was chosen as a fixed modification. Label-free quantification (LFQ) was done keeping the default parameters of the MaxLFQ algorithm [38]. The digestion parameters were defined using trypsin with 2 maximum missed cleavages. The protein and peptide identification parameters were carried out with a false discovery rate (FDR) of 1%, and a minimum of 2 peptides per protein including 1 unique. Next, the analysis was conducted by Perseus software (<https://maxquant.net/perseus/>, accessed on 15 April 2023) version 1.6.10.43 [39]. The LFQ intensity of each sample was downloaded in Perseus and the data matrix was filtered by removing the potential contaminants, reverse and only identified by site. The data were then transformed using the $\log_2(x)$.

The mass spectrometry proteomics data have been deposited to the ProteomeXchange Consortium via the PRIDE [40] partner repository with the dataset identifier PXD045639.

2.10. Regulon Analysis

To analyze the transcription factor (TF) activity in maternal high-fat vs. chow diet mice, we leveraged both transcriptomics and proteomics data using co-expression network analysis and TF motif analysis. Similarly to the SCENIC R package designed for TF module analysis in single cell data [41], we used the package R GENIE3 using random forest machine learning method to infer regulatory link [42] and the CisTarget database to perform TF motif enrichment [41] and keep TF-gene links with evidence of direct interaction.

Briefly, the transcriptomics data were filtered to conserved only genes with more than 1 count per million reads in at least 10% of the samples, and the proteomics data were filtered to conserved only proteins without missing values and then transform using $\log_2$. Mice TFs were annotated thanks to the TRRUST database v2 [43]. Twenty mice samples were shared between transcriptomics and proteomics data and then used for downstream analysis. GENIE3 function was used to calculate the regulatory link score between TF and gene, based on TF abundance and gene expression correlation. Each regulatory link was then assigned a sense (positive or negative regulation) using the sign of the spearman correlation coefficient. Only TF-gene links with a link score of more than 0.02 were conserved and five candidates modules based on different filtering threshold were created by TF: (i) keeping all TF-gene pairs with a regulatory score greater than 0.02; (ii) keeping all TF-gene pairs with a regulatory score greater than 0.05; (iii) keeping the top 50 genes by TF; and (iv) keeping the top 5 TF by gene targets or (v) keeping the top 10 TF by gene targets.

TF motif enrichment was then performed on these TF modules candidates using the fgsea package [44] and the mouse musculus motif ranking (v10) of the CisTarget database. We used the motifs ranking spanning a 10 kb window around TSS (available here https://resources.aertslab.org/cistarget/databases/mus_musculus/mm10/refseq_r80/mc_v10_clust/gene_based/mm10_10kbp_up_10kbp_down_full_tx_v10_clust.genes_vs_motifs.rankings.feather, accessed on 13 June 2023). Only TF modules candidates with a corresponding TF motif enrichment at adjusted p -value < 0.05 were conserved and were then filtered to keep only the leading edges genes for each TF motif. All enriched and filtered modules were merged by TF to obtain the final TF regulon. To confirm relevance of this approach to infer direct TF-gene interaction, we used a publicly available mouse hippocampus ChIP-seq data for Mecp2 regulon (GSE71126_RAW). We found that the ChIP-seq signal value of Mecp2 (binding intensity) was significantly greater (adjusted p -value < 0.001 , rank-sum Wilcoxon test) in genes of the Mecp2 regulon than in other genes (data available at <https://github.com/AlexandrePelletier/HippoProgRegulome>, accessed on 10 September 2023).

Finally, the fgsea package was used to assess the enrichment of TF regulons in differentially expressed genes in maternal high-fat vs. chow diet mice. Only TFs regulons with $|NES| > 2$ and adjusted p -value < 0.05 were considered as positively or negatively enriched in maternal high-fat vs. chow diet mice. The enrichment of genes associated with these regulons was analyzed using the gene ontology (GO biological process, GO molecular function and GO cellular component) and the Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) databases.

The R script is available at <https://github.com/AlexandrePelletier/HippoProgRegulome>, accessed on 10 September 2023.

2.11. Statistics

Image acquisition and quantification, as well as metabolic and behavioral evaluations, were performed by investigators blind to the experimental condition. Values are expressed as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM). Normality of the distribution and homoscedasticity were checked using Shapiro–Wilk test and F or Bartlett tests, respectively. Differences between mean values were determined using two-tailed unpaired Student's t -test, one sample t -test or two-way ANOVA followed by a post hoc Tukey's multiple comparisons test using GraphPad Prism version 9.0.0 software. p -values < 0.05 were considered significant.

3. Results

3.1. Maternal High-Fat Diet Increases Body Weight Gain during Lactation in Offspring, and Induces a Glucose Intolerance in Adult Males

We evaluated the consequences of a maternal HF in both male and female offspring on physiological and metabolic parameters at 7 months of age before the onset of aging processes.

During lactation, the maternal HF decreases the body weight of dams associated with increased food intake (Supplementary Data S1) and increases the body weight of male and female offspring at P21 (males: $p = 0.010$, females: $p = 0.001$, unpaired t -test, Table 1). This increase is not sustained over time, as there is no significant change at 7 months of age and the body weight is even reduced in 7-month-old male offspring from HF mothers ($p = 0.006$, unpaired t -test). Similarly, there is no change in plasma metabolic parameters (free fatty acid, triglyceride, cholesterol), nor in glycaemia and body temperature. However, insulinemia after 6 h of fasting was significantly reduced by the maternal HF in 7-month-old male offspring ($p = 0.030$, unpaired t -test), but was not modified in females, suggesting sexual dimorphism in this parameter (Table 1).

Table 1. Effect of maternal high-fat diet during lactation on physiological and metabolic parameters in male and female offspring.

Parameters	WC ♂	WH ♂	Significance	WC ♀	WH ♀	Significance
Body weight at P21 (g)	8.6 ± 0.3	9.7 ± 0.3	<i>p</i> = 0.010; **	8.2 ± 0.2	10.0 ± 0.2	<i>p</i> = 0.001; ***
Body weight at the sacrifice—7 months (g)	34.3 ± 0.7	30.4 ± 1.0	<i>p</i> = 0.006; **	24.2 ± 0.7	23.4 ± 0.8	<i>p</i> = 0.765
Glycemia fasting (6 h)—7 months (mg/dL)	166.7 ± 5.5	157.2 ± 6.8	<i>p</i> = 0.284	154.8 ± 4.8	151.4 ± 6.2	<i>p</i> = 0.666
Insulinemia fasting (6 h)—7 months (µg/L)	0.7 ± 0.05	0.5 ± 0.07	<i>p</i> = 0.030; *	0.3 ± 0.04	0.3 ± 0.01	<i>p</i> = 0.128
Free fatty acid—7 months (mmol/L)	0.2 ± 0.03	0.1 ± 0.04	<i>p</i> = 0.862	0.2 ± 0.02	0.2 ± 0.02	<i>p</i> = 0.594
Triglyceride—7 months (mg/dL)	53.7 ± 10.5	64.0 ± 7.3	<i>p</i> = 0.431	45.9 ± 3.4	48.9 ± 2.9	<i>p</i> = 0.578
Cholesterol—7 months (mg/dL)	61.7 ± 10.1	65.3 ± 7.9	<i>p</i> = 0.788	50.1 ± 3.7	47.7 ± 3.5	<i>p</i> = 0.659
Temperature (°C)	37.6 ± 0.1	37.5 ± 0.1	<i>p</i> = 0.540	37.4 ± 0.1	37.3 ± 0.1	<i>p</i> = 0.693

Values are represented as mean ± SEM. * *p* < 0.05, ** *p* < 0.01, *** *p* < 0.001 vs. WC mice and respective sex using Student's unpaired *t*-test. Significant differences are indicated in bold. *n* = 19 WC females; *n* = 19 WH females; *n* = 17 WC males; *n* = 17 WH males.

3.2. Maternal High-Fat Diet Leads to Glucose Intolerance in a Sex-Dependent Manner in Offspring

To evaluate the impact of maternal HF on glucose metabolism, we challenged the 3-month-old mice with an intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT) and monitored glycaemia at different time points. Interestingly, the results indicate that the maternal HF induces a greater increase in glycaemia in male offspring at 15 min post-glucose injection, with a return to baseline at 120 min, suggesting a glucose intolerance (Figure 2A, *p* < 0.001 at 15 min following glucose injection, 2-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test). Furthermore, this effect was sex-dependent since it was not observed in females (Figure 2B).

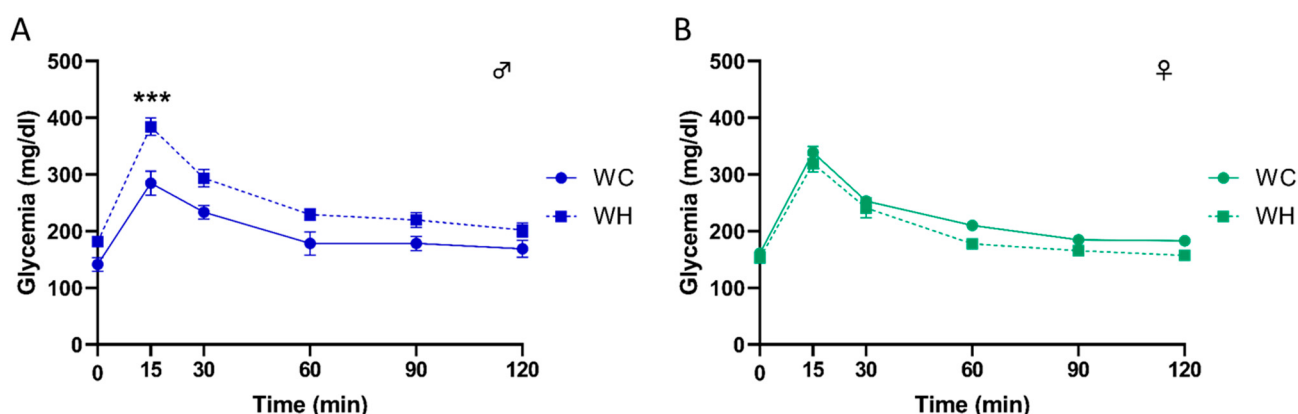


Figure 2. Effect of maternal high-fat diet during lactation on intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT) in 3-month-old male and female offspring. Glycaemia changes during IPGTT over time, respectively in males (A) and females (B). Values are represented as mean ± SEM. *** *p* < 0.001 vs. WC mice using two-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test. *n* = 19 WC females; *n* = 19 WH females; *n* = 17 WC males; *n* = 17 WH males.

3.3. Maternal High-Fat Diet Impairs Long-Term Spatial Memory in Offspring

Although the aim of this study was to focus on stages before the onset of aging processes, including cognitive disorders, we tested the long-term spatial memory of 6-month-old mice. Indeed, some studies report cognitive impairment at early stages [22,45,46],

although these results are still debated. Before studying the mice's memory, we verified that the maternal HF did not alter the mice's locomotion and anxiety, using the open field test and the elevated plus maze task, respectively. The data showed no difference, enabling us to carry out memory tests without bias (Supplementary Data S2). Next, we evaluated long-term spatial memory using the Barnes maze, which is a hippocampus-dependent task. During the learning phase, all groups showed a decrease in the distance moved across trials ($p < 0.001$, two-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test) (Figure 3A,B). Seventy-two hours following learning, a probe trial was performed to assess long-term spatial memory. Male and female WC mice explored the target quadrant significantly more than the other quadrants (males: $p = 0.005$, females: $p < 0.001$, two-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test), suggesting that they learned properly. Conversely, male and female mice from HF mothers did not explore the target quadrant significantly more than the other quadrants (males: $p = 0.242$, females: $p = 0.064$, two-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test) (Figure 3C,D). In line with this, only WH males and females explore the target quadrant more than 25% (chance level) of time (males: WC $p = 0.006$, WH $p = 0.0224$; females: WC $p < 0.001$, WH $p = 0.1199$; one sample t -test). These data indicate that the maternal HF impairs long-term spatial memory in adult offspring, suggesting hippocampal dysfunction in both sexes.

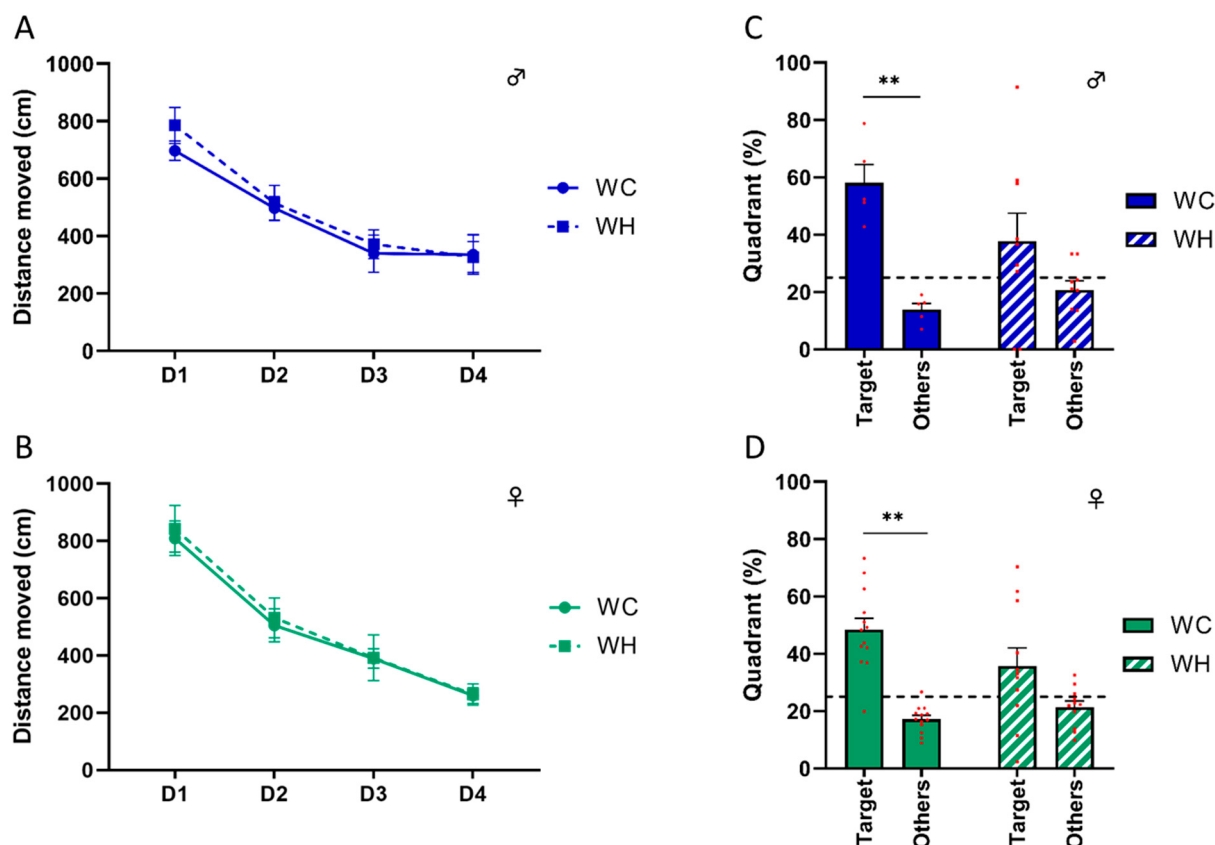


Figure 3. Effect of maternal high-fat diet during lactation on long-term spatial memory analysis using the Barnes maze task in 6-month-old male and female offspring. (A,B) Distance moved during the learning phase representing the capacity to find the escape box during the four days of training, respectively, in male and female offspring. (C,D) Percentages of time spent in the target and other quadrants during the probe test, 72 h after the last day of learning, respectively, in male and female offspring. The dotted line corresponds to the theoretical percentage chance of exploring the quadrant. Values are represented as mean $\pm$ SEM. ** $p < 0.01$ vs. WC using two-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test. $n = 13$ WC females; $n = 11$ WH females; $n = 6$ WC males; $n = 10$ WH males.

3.4. Maternal High-Fat Diet Increases the Number of Proliferating Neural Stem Cells in the Subgranular Zone in Male Offspring

Past studies suggest that a maternal HF can modify adult hippocampal neurogenesis (AHN) [47], and that the dysregulation of AHN could lead to cognitive impairments [48]. To address this question, we injected intraperitoneally 5-ethynyl-2'-deoxyuridine (EDU), a modified thymidine analog that is incorporated into nascent DNA during cell division. The mice were sacrificed 21 days after the last injection, at 7 months of age. EDU⁺ cell count in the subgranular zone of the dentate gyrus of the hippocampus, the region where AHN takes place, indicates that the maternal HF induced an increase of AHN in male offspring ($p = 0.002$, unpaired t -test) (Figure 4A,C). In contrast, this effect was not observed in females, suggesting sexual dimorphism (Figure 4B,D).

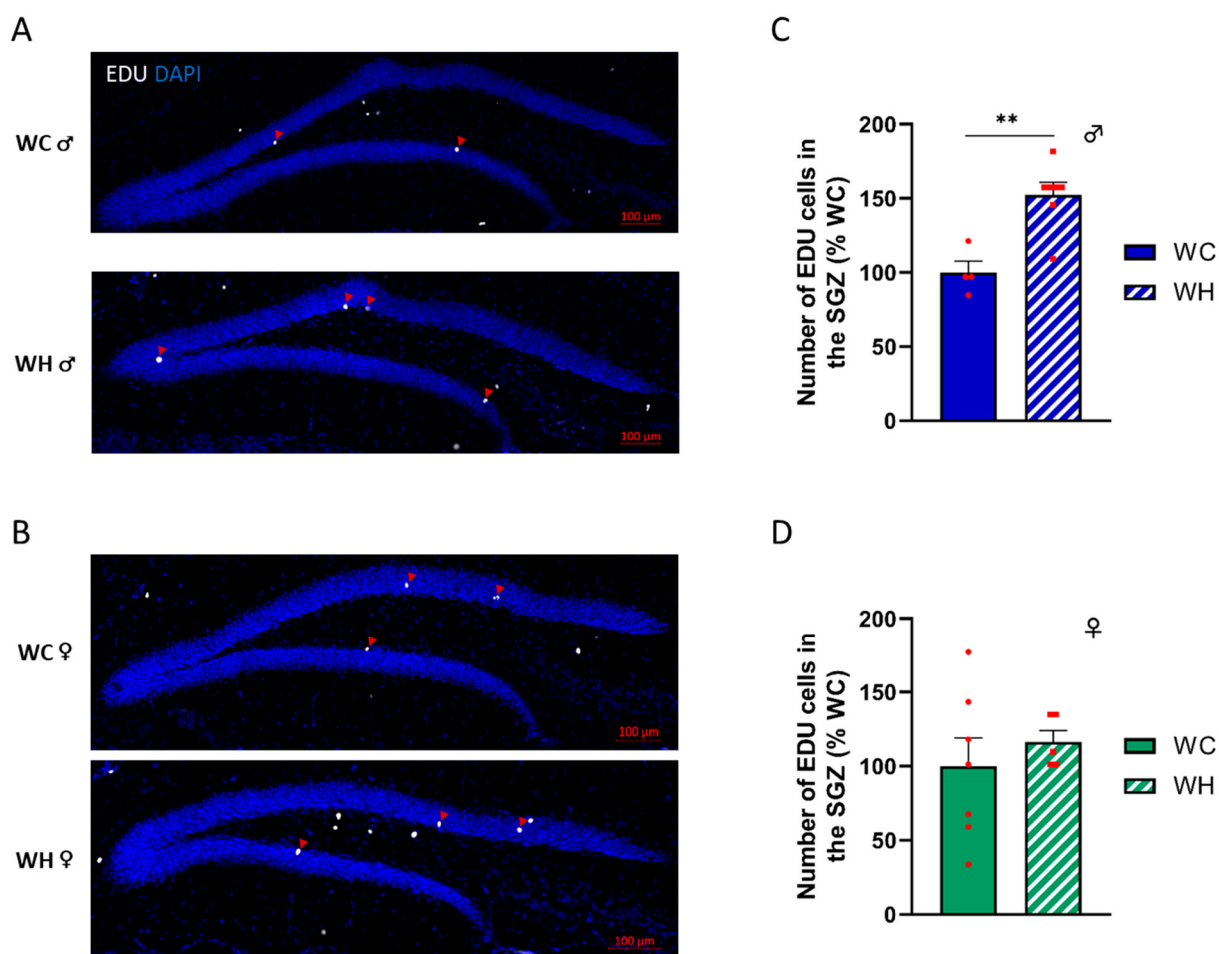


Figure 4. Effect of maternal high-fat diet during lactation on adult hippocampal neurogenesis of dentate gyrus cells in 7-month-old male and female offspring. (A,B) EDU incorporation in the cells of the subgranular zone (SGZ) of the dentate gyrus (red arrow), respectively, in male and female offspring. EDU was injected 21 days before sacrifice. (C,D) Quantification of the total number of proliferating cells in the SGZ (EDU positive) respectively, in male and female offspring. Values are represented as mean $\pm$ SEM. ** $p < 0.01$ vs. WC mice using Student's unpaired t -test. $n = 7$ WC females; $n = 7$ WH females; $n = 4$ WC males; $n = 8$ WH males.

3.5. Maternal High-Fat Diet Impairs Hippocampal Transcriptome in a Sex-Dependent Manner in the Offspring

To identify early-deregulated biological pathways that may explain the observed cognitive alteration (Figure 3), we performed a hippocampal transcriptome analysis of 7-month-old offspring by RNA-seq. Gene set enrichment analysis (GSEA) reveals that

the maternal HF leads to marked changes in the hippocampal transcriptome in both 7-month-old male and female offspring. In male offspring, among the 176 gene sets that were significantly modified by the maternal HF, 110 exhibited an activation whereas 66 showed an inhibition (Figure 5A). The effect of maternal HF in female offspring appears less prominent, with 82 gene sets significantly enriched, including 71 and 11 showing an activation and an inhibition by the maternal HF, respectively (Figure 5A).

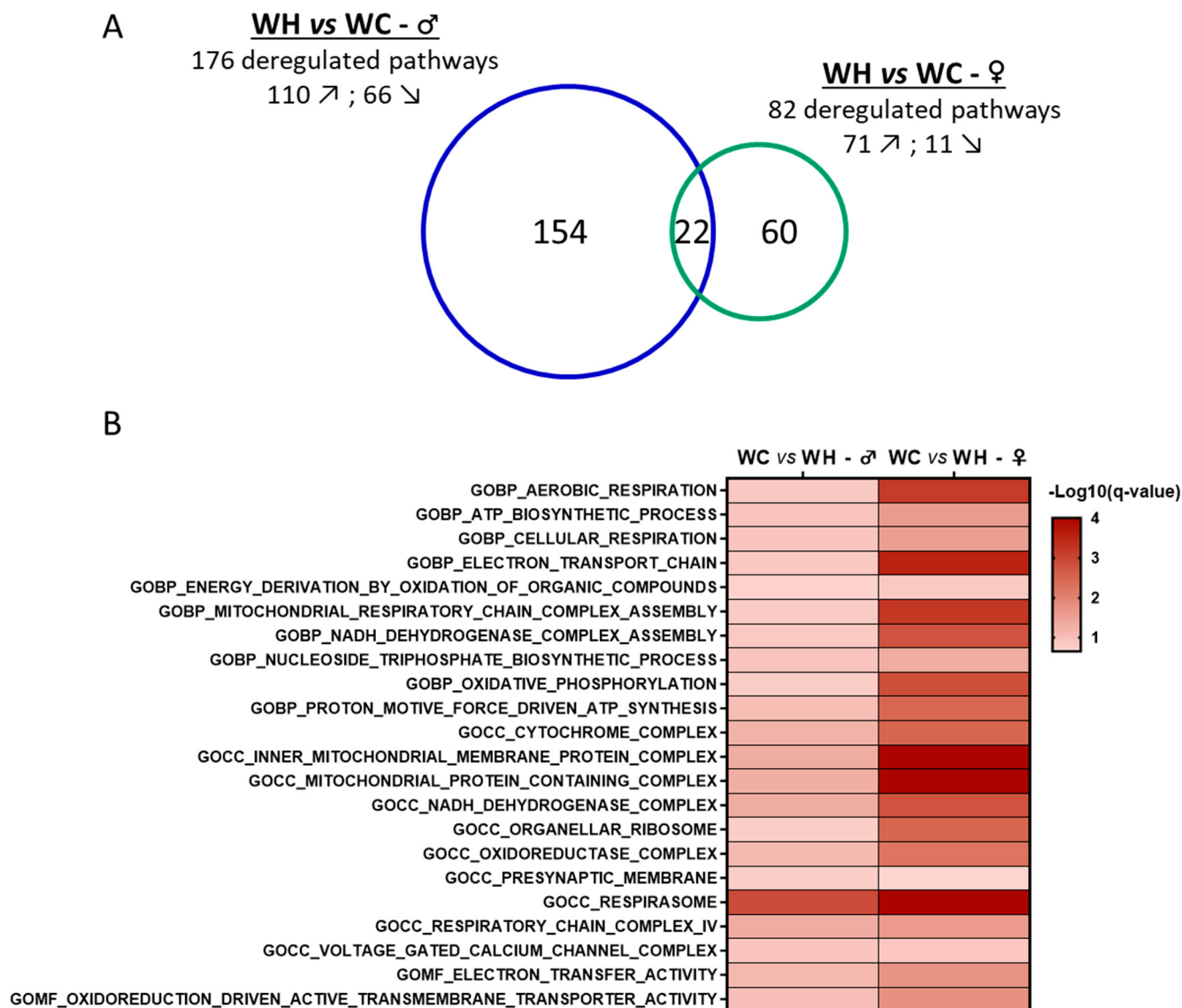


Figure 5. Sex comparison of gene set enrichment analysis (GSEA) results from the hippocampal transcriptome of 7-month-old male and female offspring. (A) The Venn diagram represents the number of gene ontology (GO) terms significantly enriched (false discovery rate < 0.25) in terms of cellular components, biological pathways and molecular functions in GSEA. (B) Heatmap of the 22 common significantly deregulated gene sets by the maternal high-fat diet between male and female offspring and associated significance. $n = 5$ WC females; $n = 5$ WH females; $n = 4$ WC males; $n = 4$ WH males. ↗ = pathways increased by the maternal high-fat diet. ↘ = pathways decreased by the maternal high-fat diet.

Cluster analysis allowed the identification of the biological functions of the enriched gene sets (Figure 6). In males, there are two large clusters with gene sets associated with postsynaptic component synaptic and dynein motile cilium. There are also seven other clusters with a lower number of enriched gene sets, including five linked to metabolic

processes (complex iv mitochondrial, cholesterol efflux lipid, catabolic process acid, glutathione metabolic thyroid and metal ion homeostasis) and two linked to immunity (antigen mhc processing and suppression release host). Apart from the synapse-related cluster, all gene set clusters are increased by the maternal HF. In 7-month-old females, a large cluster of gene sets associated with mitochondrial ribosomal subunit is increased by the maternal HF. In addition to this cluster, four gene set clusters are enriched: two are decreased (component presynaptic active and voltage gated channel) and two are increased (cell regulation positive and endopeptidase peptidase regulator). Interestingly, although some sex-specific gene sets differences are observed, such as the cilium found only in males, commonalities are also present. The synapse appears to be affected in both males and females, with a reduction in related gene sets by the maternal HF. Mitochondria were also affected in both males and females, with related gene sets increased by the maternal HF. Notably, 20 mitochondria-related gene sets are enriched in both males and females, with a higher significance (FDR q-value) in females (Figures 5B and 6). In addition, leading edge analysis (LEA) of common mitochondria-related gene sets between males and females, which allowed the identification of the genes mostly involved in enriching these gene sets, indicated that several genes involved in oxidative phosphorylation complexes, are key targets of the maternal HF, in particular in females. Taken together, these data indicate that the maternal HF significantly modifies the hippocampal transcriptome of 7-month-old male and female offspring with particular alterations of mitochondrial and synaptic pathways.

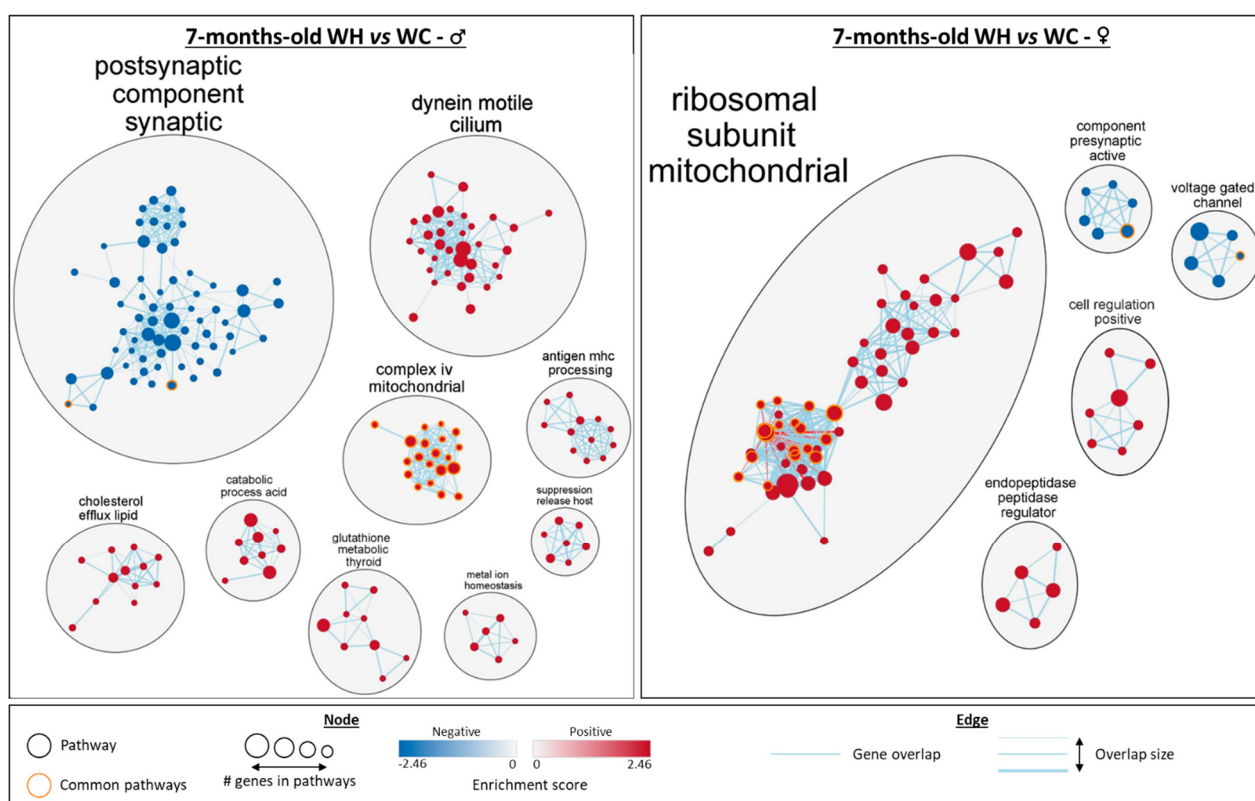


Figure 6. Network analysis of gene set enrichment analysis (GSEA) results from the hippocampal transcriptome of 7-month-old male and female offspring. The network, built using Cytoscape, shows gene ontology (GO) terms significantly enriched (false discovery rate < 0.25) in terms of cellular components, biological pathways and molecular functions in GSEA (males on the left and females on the right). Groups with fewer than 5 gene sets were deleted. $n = 5$ WC females; $n = 5$ WH females; $n = 4$ WC males; $n = 4$ WH males.

3.6. Identification of Upstream Regulators Triggering Changes in Gene Expression Induced by Maternal High-Fat Diet

Since it is now widely accepted that transcriptome and proteome changes are not always correlated in response to environmental modifications, we also performed analysis of the hippocampal proteome of 7-month-old male and female offspring by tandem mass spectrometry (using the same animals for RNAseq and mass spectrometry studies). GSEA analysis indicated that the maternal HF modifies very few enriched protein sets in 7-month-old offspring, with two clusters in males (motive atp respiration increased and negative regulation actin decreased) and none in females (Supplementary Data S3). In order to get an overview and to integrate hippocampal transcriptomic and proteomic data, we studied the regulome of 7-month-old offspring. Briefly, the aim of this approach is to identify regulons (a group of genes that co-vary and are regulated by the same transcription factor) and finally to identify whether each identified regulon is associated with the maternal HF. Five regulons are found respectively deregulated by the maternal HF in males (Apex1, Ctnnb1, Mecp2, Sfpq, Trim28) and females (Ctnnb1, Fhl2, Hdac2, Myef2, Smarca5), and only one is common to both sexes (Ctnnb1) (Figure 7). Interestingly, all these regulons exhibit increased expression of their genes by the maternal HF (NES > 0).

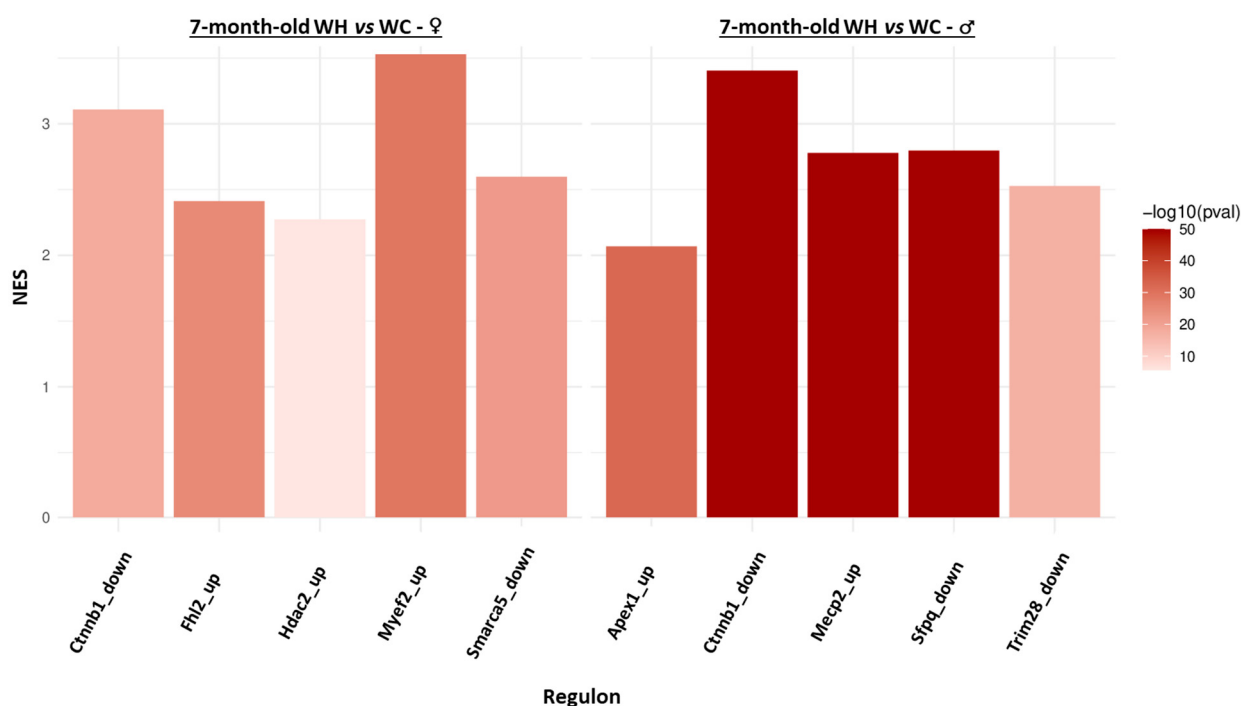


Figure 7. Identification of regulons deregulated by the maternal high-fat diet from hippocampal transcriptome and proteome data of 7-month-old male and female offspring. The bar plots represent regulons significantly (adjusted p -value < 0.001 and $|$ normalized enrichment score (NES) $|$ > 2) enriched in upregulated/downregulated genes in WH mice (females on the left and males on the right). A positive NES means that the regulon is enriched in upregulated genes. In the regulon name, “up” and “down” correspond to the activating or inhibiting effect of the transcription factor on the regulon genes, respectively.

Pathway enrichment analysis indicated that, although males and females have only one common regulon deregulated by maternal HF, the other regulons are associated with similar functions in both sexes (Figure 8). In males, the Mecp2, Apex1 and Sfpq regulons are associated with metabolic processes, cellular respiration, and RNA-related processes. In females, the Myef2, Fhl2 and Smarca5 regulons are also associated with these functions. The Ctnnb1 regulon, which is deregulated in both sexes, is involved in metabolic processes and cellular respiration. However, there are also differences: blood vessels appear to be

affected only in male offspring (Mecp2 and Trim28 regulons), while cytokine production is deregulated only in females (Hdac2 regulon), suggesting sexual dimorphism.

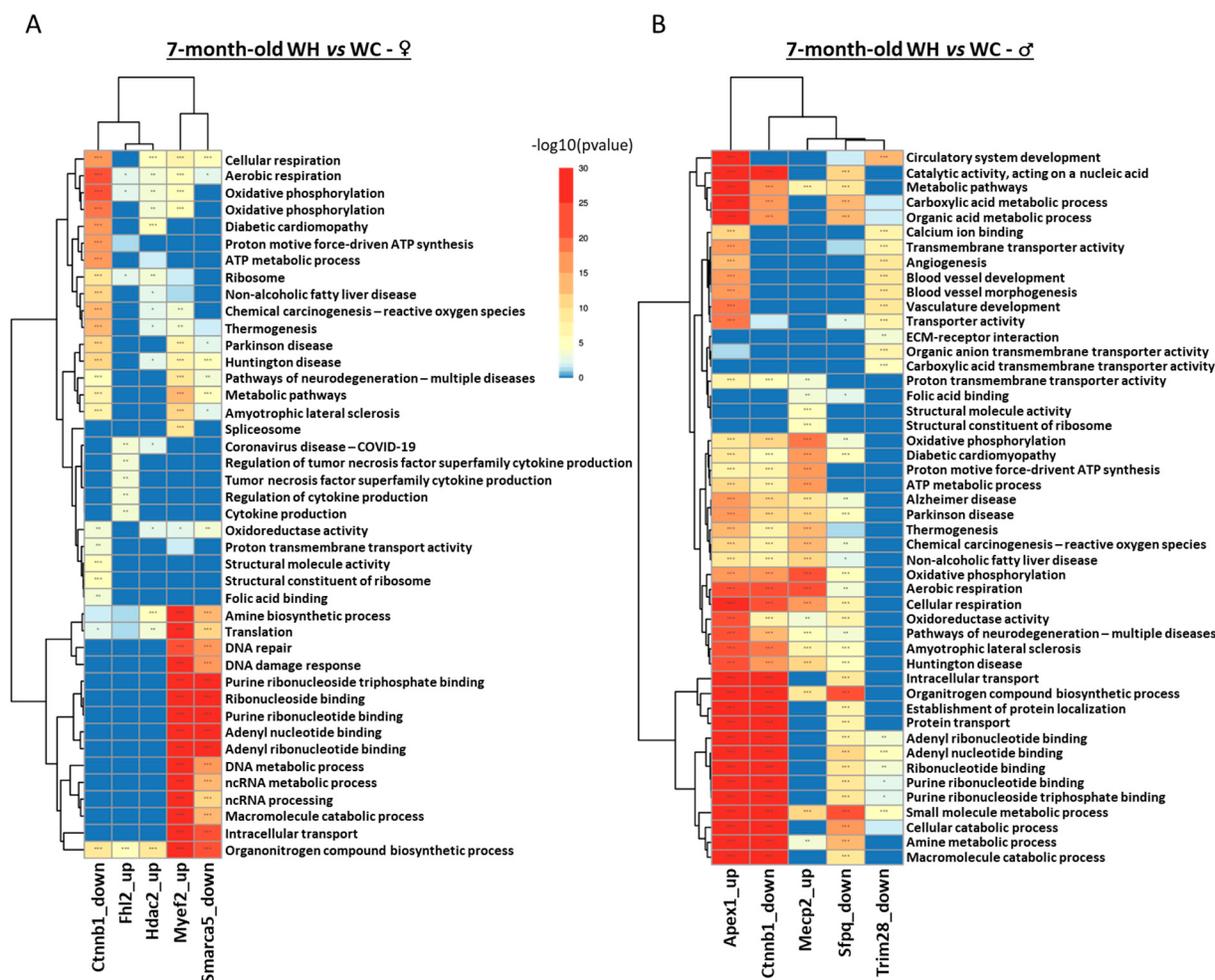


Figure 8. Analysis of pathway enrichment in regulons associated with maternal high-fat diet in 7-month-old male and female offspring. (A,B) The heatmap represents the top 5 gene ontology terms (biological processes, molecular functions and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG)) enriched in each of the regulons in Figure 7, respectively, in male and female offspring. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

4. Discussion

It is now widely accepted that, according to the concept of the developmental origin of health and diseases (DOHaD) [7], a maternal high-fat diet (HF) during the early stages of life induces long-lasting changes, such as metabolic [49] and cognitive dysfunctions [15]. Indeed, the perinatal period is a critical window for brain development with peak maturation occurring during lactation in rodents, which corresponds to the last trimester of gestation in humans. As a result, this period is particularly sensitive to environmental stresses [29]. At present, numerous studies investigating the consequences of a maternal HF on the central nervous system have demonstrated the deleterious effects on the hypothalamus to explain metabolic disorders [49–51]. On the other hand, few studies have examined the impact on the hippocampus, even though this structure is sensitive to metabolic disorders and is involved in cognitive processes [18]. Indeed, the hippocampus represents a central computing center in the brain, capable of detecting and responding to various stresses [52]. Some recent studies have investigated the impact of a maternal HF on hippocampal synaptic plasticity [19,22,24,45,53], neuroinflammation [54], and on cognition [16,17]. However, they did not combine integrated experimental approaches,

such as behavioral tasks and a multi-omics strategy, nor did they take into account the sexual dimorphism that has been demonstrated to exist in the brain [55,56], as well as in response to perinatal environmental changes [21,26–28]. The present study focused on the effects of maternal HF during lactation in the young adult male and female offspring and examined, via a multi-omics approach, the integrated consequences on hippocampal transcriptome, proteome and regulome in order to identify early programming mechanisms putatively involved in cognitive disorders.

At the metabolic level, we show that a maternal HF during lactation decreases the body weight of dams and increases that of the offspring at weaning, suggesting an “energy transfer”. These results are in line with a recent meta-analysis of animals indicating that a maternal HF increases body weight of offspring at weaning [57]. Several studies suggest that this effect is due to richer milk and/or increased milk consumption caused by modified maternal behavior [58,59]. In our study, the increased body weight observed in weaned mice from maternal HF was normalized in adulthood, whereas it is usually still augmented in other reports probably reflecting strong heterogeneity between studies [57]. The absence of long-term effects of maternal HF on offspring body weight is correlated with normal concentrations of plasma triglyceride, cholesterol and free-fatty acids. In addition, maternal HF did not modify fasting glycaemia as well as body temperature, suggesting that in 7-month-old animals, maternal HF has few consequences on offspring metabolic parameters. However, male offspring from dams that were fed a HF failed to respond to a supra-physiological glucose load suggesting mild glucose intolerance presumably due to altered insulin secretion. This effect is consistent with the decrease in insulin-fasting levels in this experimental group. However, since we performed the glucose tolerance test at 3 months of age and measured insulin levels at 7 months of age, future studies are clearly required to better analyze sex-dimorphic effects of maternal HF on glucose homeostasis in the offspring. Indeed several studies have also reported disturbances in glucose homeostasis induced by a maternal HF [22], whereas others show no change [60] or a beneficial effect of the diet [27]. Moreover, the mild glucose intolerance observed only in males runs counter to Daerden and Balthasar’s study showing that a maternal high-fat/high-sugar diet during the perinatal period induces glucose intolerance only in female offspring [61]. These apparently contradictory results may be explained by different diet application periods, strains and diet compositions, but also by the age of the offspring. It is possible that glucose homeostasis alterations would appear in older animals in particular if they are still fed by HF after weaning [62].

In humans, a meta-analysis indicates that maternal obesity induces neurodevelopmental impairments leading to cognitive disorders (attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and emotional and behavioral problems) in the offspring [15]. Similarly, a recent study of a cohort of 11,276 children associated an increase in body mass index in pregnant women with a decrease in various cognitive scores in the adolescents [63]. In line, several studies applying a maternal HF before mating, during gestation, and lactation show impaired long-term spatial memory in adult offspring [23,45,46]. This effect is long-lasting and can be passed on to subsequent generations [22]. Accordingly, we show here that the maternal HF during lactation impairs long-term spatial memory in male and female offspring, without locomotor or anxiety disorders, indicating that application of maternal HF during a shorter period (lactation) is sufficient to induce memory alterations. This also suggests that the hippocampus is a sensitive and early target of maternal HF in the offspring.

To date, although it has been published that maternal HF exerts long-lasting cognitive impairments associated with synaptic changes in the hippocampus of adult offspring [19,22,45,53], no global, unbiased and integrative approaches have been reported. Using a multi-omics approach, combining hippocampal transcriptome and proteome analysis of 7-month-old male and female mice, we show that there is a profound change in the hippocampal transcriptome in 7-month-old animals, when cognitive decline is observed. The gene sets decreased by the maternal HF in males and females are mainly associated

with synaptic processes, and those increased with mitochondrial processes. However, the genes involved in the enrichment of these gene sets are different according to sex, suggesting that although the biological consequences are similar, the genes responsible for this deregulation are different between males and females. Such sex-specific divergent trajectories of gene expression have already been observed in the placenta of mice from maternal HF [64]. The biological mechanisms involved in sex-specific effects of maternal HF are not fully understood but may result from sex hormones that can modify the developmental trajectory and the susceptibility to environmental insults [28]. Future studies will need to investigate the way by which maternal HF programs gene expression in a sex-dependent manner. The decrease in synaptic processes is in line with studies showing a cognitive decline. Indeed, it has been reported that an obesogenic diet induces a loss of dendritic spines and alterations in their morphology in the adult offspring hippocampus [22,45,53,65], and decreases synaptic protein expression [19]. As synapses play a fundamental role in memory mechanisms, their loss could be at the root of the observed cognitive declines. Interestingly, transcriptome analysis of total fetal brain showed that a maternal HF also induced deregulation of genes associated with synapse organization, suggesting that synaptic changes in adulthood may be the result of modifications during neurodevelopment [66]. More surprising is the increase in mitochondrial-related gene sets by the maternal diet. Indeed, it is widely accepted that mitochondrial processes decline during aging [67,68], neurodegenerative diseases [69], or cognitive impairment [70]. Similarly, several studies indicate that a maternal HF can program a later decrease in brain mitochondria function [71,72], although no studies have been carried out in the hippocampus. Conversely, an increase in mitochondrial function, by a physical exercise for example, is associated with positive consequences, such as memory improvement [73]. However, a study on the regulation of the oxidative phosphorylation chain during aging indicates that complexes I, II, IV, and V are decreased at 24 months of age in mice, but that they are increased at 12 and 18 months of age [74]. The authors suggest that an adaptive mechanism is put in place to compensate for brain dysfunctions such as synaptic loss, which is also reported in a second study [75]. In fact, in a healthy young individual, the increase in the oxidative phosphorylation chain increases ATP production, which in turn increases neurotransmitter release and memory processes [76]. It is thus plausible that the increased mitochondrial activity in young adults from maternal HF occurs to limit the brain dysfunction and synapses alterations. One could speculate that mitochondrial activity would decrease in the long-term, promoting accelerated hippocampal aging and cognitive dysfunctions. In addition to the biological pathways impacted by the maternal HF in both males and females, others are sex-dependent. Among these pathways, gene sets associated with the cilium are increased by the diet only in male offspring. The primary cilium corresponds to an extension of the plasma membrane and has a primarily sensory role. In the brain, it is found in neurons and astrocytes, where it plays a role in regulating metabolism [77] and cognition [78]. Moreover, the primary cilium is also required during neurogenesis. Indeed, ablation of the primary cilium reduces the formation and proliferation of neural stem cells in the dentate gyrus, and alters the maturation of newly formed neurons [79]. Thus, an increase in primary cilium-related pathways could enhance neurogenesis, which may represent an adaptive mechanism to limit hippocampal alterations. In line with this, in the present study, we have also shown that the maternal HF during lactation increases adult hippocampal neurogenesis (AHN) only in male offspring. However, as with the increase in mitochondrial function, this result may seem surprising. Indeed, it has been reported in a mouse model of Alzheimer's disease that neural stem cell ablation improves memory, suggesting a beneficial effect of AHN on cognitive processes [80]. In this sense, it has also been shown that the increase in AHN by physical exercise [81] or in transgenic mouse models [82] reduces age-related cognitive decline. In addition, studies indicate that a maternal HF during the perinatal period decreases cell proliferation and differentiation during AHN, altering memory [83,84]. However, other studies agree with our results, showing an increase in the number of stem cells and newly formed neurons in offspring whose mothers were fed a HF. In contrast, the authors show

a decrease in the number of mature neurons [47], which is also reported in chronic early stresses [85]. This study suggests the importance of studying the maturation phase of newly formed neurons, which could be the subject of future work. Indeed, studies indicate that neurons with maturation defects do not function properly and cannot participate in the cognitive process. On the other hand, the increase in AHN could, in the same way as for mitochondria, be a compensatory mechanism in response to stress, but not sufficient to maintain functional cognitive processes. Moreover, this notable effect on AHN is present only in male offspring, suggesting sexual dimorphism which, to our knowledge, has never been shown in this context. These data need to be clarified, as gender-specific effects on neurogenesis vary widely depending on the study, the stress applied and the age of the animals.

The GSEA analysis suggests that the maternal HF has a small effect on the proteome, reinforcing the idea that there is therefore no correlation between the transcriptome and the proteome [86]. Nevertheless, proteomics data combined with transcriptomics data enabled us to develop a more integrative approach by performing a regulome analysis. This enabled us to identify regulators (transcription factors) deregulated at protein level by the maternal HF, which are associated with a modified expression of a group of genes known as regulon. In 7-month-old animals, the maternal HF induced a significant increase in several regulons in sex-specific manner. Interestingly, although the regulons differ according to sex, the associated biological functions are similar. Indeed, the regulons are mainly involved in mitochondrial respiration and the purine pathway. Interestingly, mitochondria supply precursors for purine de novo biosynthesis suggesting that the increase in mitochondrial function may participate in enhancing the purine pathway [87]. Future studies will be clearly required to analyze the consequences of maternal HF on the hippocampal mitochondria functionality and respiration in the offspring [88]. Moreover, these analyses allow us to target upstream regulators that could be interesting targets to better understand how the maternal HF modifies mitochondrial processes. Furthermore, it should be noted that only one regulon is common between the two sexes: *Ctnnb1*. Nevertheless, analyses of the top 50 most deregulated genes in this regulon indicates that none are in common between the two sexes, suggesting that gene deregulations differing according to sex can have the same consequences. Finally, this analysis also reveals differences between the sexes, with regulons deregulated by the diet associated with vascularization in males (*Mecp2* and *Trim28*) and with cytokine production in females (*Hdac2*).

5. Conclusions

In summary, our results indicate that the application of a maternal HF only during lactation induces long-term memory impairment in adult mice offspring, associated with mild glucose intolerance only in males. Furthermore, the multi-omics and integrative approach (transcriptomics, proteomics, and regulomics) enabled us to show that hippocampal synaptic and mitochondrial processes are impacted by the maternal HF in both male and female offspring. However, although the biological consequences seem similar, the genes and proteins deregulated upstream appear to differ between the sexes. Finally, this approach, which has never before been carried out in this context, enables us to demonstrate that the hippocampus of the offspring is a sensitive and early-affected target of maternal HF. In addition, the effects of maternal HF reported here may help to better characterize sex-dependent molecular pathways involved in cognitive disorders and neurodegenerative diseases.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu15214691/s1>, Table S1: Diet composition. Percentages of protein, fat and carbohydrates in each diet, and associated total amount of kilocalories per kilogram of body weight. Supplementary Data S1: Body weight and food intake of dams during lactation. (A) Body weight of dams that fed a chow (C) or high-fat (H) diet during lactation at different post-natal day (P1, P8, P15 and P21). (B) Food intake of dams that fed a C or H diet during lactation at different post-natal day (P8, P15 and P21). Values are represented as mean $\pm$ SEM. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. C mice using two-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test. Supplementary

Data S2: Effect of maternal high-fat diet during lactation on locomotion (A–D) and anxiety-like behavior (E,F) in 6-month-old male and female offspring, using respectively, actimetry and elevated plus maze. (A,B) Distance moved during the actimetry, respectively in male and female offspring. (C,D) Velocity during the actimetry, respectively in male and female offspring. (E,F) Percentage of time spent in the open arms, respectively in male and female offspring representing. $n = 13$ WC females; $n = 11$ WH females; $n = 6$ WC males; $n = 10$ WH males. Supplementary Data S3: Network analysis of gene set enrichment analysis (GSEA) results from the hippocampal proteomic of 7-month-old male and female offspring. The network, built using Cytoscape, shows gene ontology (GO) terms significantly enriched (false discovery rate < 0.25) in terms of cellular components, biological pathways and molecular functions in GSEA (males on the left and females on the right). Groups with fewer than 5 gene sets were deleted.

Author Contributions: Conceptualization, D.V. and D.B.; methodology, validation, formal analysis, D.V., D.B., E.F., T.G., A.T., S.L.G., M.S., L.B., F.D. and A.P.; investigation, T.G., H.B., A.P., S.A., K.C., A.D., E.V., A.B., M.B. and A.L.; writing—original draft preparation, T.G.; writing—review and editing, D.V. and D.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by grants from Programme d’Investissements d’Avenir LabEx (excellence laboratory) DISTALZ (Development of Innovative Strategies for a Transdisciplinary Approach to Alzheimer’s disease) and ANR METABOTAU (ANR-20-CE16-0024).

Institutional Review Board Statement: The animal study protocol was approved by the Ethics Committee in animal experimentation of Nord n°075 (APAFIS#8677-2017011213553351v3).

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The RNA-sequencing data presented in this study are available in NCBI’s Gene Expression Omnibus (GEO) database (accession number GSE167123). Mass spectrometry data presented in this study are available from the ProteomeXchange Consortium via the PRIDE partner (accession number PXD045639).

Acknowledgments: We thank the animal core facility (animal facilities of Université de Lille) of “Plateformes en Biologie Santé de Lille”, and more particularly the Specific Pathogen Free platform. We thank the “Plateforme Lille In vivo Imaging and Function Exploration” (Plateformes lilloises en Biologie & Santé (PLBS), UAR 2014, US 41) where behavioural assessment was performed. We also thank the GenomeEast platform, a member of the “France Genomique” consortium (ANR-10-INBS-0009), for RNA sequencing.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. World Obesity Day: ‘All Countries Significantly off Track to Meet 2025 WHO Targets on Obesity’. Available online: <https://www.worldobesity.org/news/world-obesity-day-all-countries-significantly-off-track-to-meet-2025-who-targets-on-obesity> (accessed on 18 October 2023).
2. Obesity and Overweight. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed on 18 October 2023).
3. Chen, C.; Xu, X.; Yan, Y. Estimated Global Overweight and Obesity Burden in Pregnant Women Based on Panel Data Model. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0202183. [CrossRef]
4. Flegal, K.M.; Carroll, M.D.; Kit, B.K.; Ogden, C.L. Prevalence of Obesity and Trends in the Distribution of Body Mass Index Among US Adults, 1999–2010. *JAMA* **2012**, *307*, 491–497. [CrossRef]
5. Strauss, A. Obesity in Pregnant Women: Maternal, Fetal, and Transgenerational Consequences. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2021**, *75*, 1681–1683. [CrossRef]
6. Gaillard, R.; Durmuş, B.; Hofman, A.; Mackenbach, J.P.; Steegers, E.A.P.; Jaddoe, V.W.V. Risk Factors and Outcomes of Maternal Obesity and Excessive Weight Gain during Pregnancy. *Obesity* **2013**, *21*, 1046–1055. [CrossRef] [PubMed]
7. Barker, D.J.P. The Origins of the Developmental Origins Theory. *J. Intern. Med.* **2007**, *261*, 412–417. [CrossRef] [PubMed]
8. Vieau, D. Perinatal Nutritional Programming of Health and Metabolic Adult Disease. *World J. Diabetes* **2011**, *2*, 133–136. [CrossRef] [PubMed]
9. Bielefeld, P.; Abbink, M.R.; Davidson, A.R.; Reijner, N.; Abiega, O.; Lucassen, P.J.; Korosi, A.; Fitzsimons, C.P. Early Life Stress Decreases Cell Proliferation and the Number of Putative Adult Neural Stem Cells in the Adult Hypothalamus. *Stress* **2021**, *24*, 189–195. [CrossRef] [PubMed]

10. Pelletier, A.; Carrier, A.; Zhao, Y.; Canouil, M.; Derhourhi, M.; Durand, E.; Berberian-Ferrato, L.; Greally, J.; Hughes, F.; Froguel, P.; et al. Epigenetic and Transcriptomic Programming of HSC Quiescence Signaling in Large for Gestational Age Neonates. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 7323. [\[CrossRef\]](#)
11. Mposhi, A.; Turner, J.D. How Can Early Life Adversity Still Exert an Effect Decades Later? A Question of Timing, Tissues and Mechanisms. *Front. Immunol.* **2023**, *14*, 1215544. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Barker, D.J.P.; Osmond, C.; Winter, P.D.; Margetts, B.; Simmonds, S.J. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* **1989**, *334*, 577–580. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Heslehurst, N.; Vieira, R.; Akhter, Z.; Bailey, H.; Slack, E.; Ngongalah, L.; Pemu, A.; Rankin, J. The Association between Maternal Body Mass Index and Child Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* **2019**, *16*, e1002817. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Li, M.; Sloboda, D.M.; Vickers, M.H. Maternal Obesity and Developmental Programming of Metabolic Disorders in Offspring: Evidence from Animal Models. *Exp. Diabetes Res.* **2011**, *2011*, 592408. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Sanchez, C.E.; Barry, C.; Sabhlok, A.; Russell, K.; Majors, A.; Kollins, S.H.; Fuemmeler, B.F. Maternal Pre-Pregnancy Obesity and Child Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-Analysis. *Obes. Rev.* **2018**, *19*, 464–484. [\[CrossRef\]](#)
16. Menting, M.D.; van de Beek, C.; Mintjens, S.; Wever, K.E.; Korosi, A.; Ozanne, S.E.; Limpens, J.; Roseboom, T.J.; Hooijmans, C.; Painter, R.C. The Link between Maternal Obesity and Offspring Neurobehavior: A Systematic Review of Animal Experiments. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2019**, *98*, 107–121. [\[CrossRef\]](#)
17. Contu, L.; Hawkes, C.A. A Review of the Impact of Maternal Obesity on the Cognitive Function and Mental Health of the Offspring. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 1093. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Soto, M.; Cai, W.; Konishi, M.; Kahn, C.R. Insulin Signaling in the Hippocampus and Amygdala Regulates Metabolism and Neurobehavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2019**, *116*, 6379–6384. [\[CrossRef\]](#)
19. Page, K.C.; Anday, E.K. Dietary Exposure to Excess Saturated Fat During Early Life Alters Hippocampal Gene Expression and Increases Risk for Behavioral Disorders in Adulthood. *Front. Neurosci.* **2020**, *14*, 527258. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Dias, C.T.; Curi, H.T.; Payolla, T.B.; Lemes, S.F.; Betim Pavan, I.C.; Torsoni, M.A.; Simabuco, F.M.; Lambertucci, R.H.; Mendes da Silva, C. Maternal High-Fat Diet Stimulates Proinflammatory Pathway and Increases the Expression of Tryptophan Hydroxylase 2 (TPH2) and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Adolescent Mice Hippocampus. *Neurochem. Int.* **2020**, *139*, 104781. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Bordeleau, M.; Lacabanne, C.; Fernández de Cossío, L.; Vernoux, N.; Savage, J.C.; González-Ibáñez, F.; Tremblay, M.-È. Microglial and Peripheral Immune Priming Is Partially Sexually Dimorphic in Adolescent Mouse Offspring Exposed to Maternal High-Fat Diet. *J. Neuroinflamm.* **2020**, *17*, 264. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Lin, C.; Lin, Y.; Luo, J.; Yu, J.; Cheng, Y.; Wu, X.; Lin, L.; Lin, Y. Maternal High-Fat Diet Multigenerationally Impairs Hippocampal Synaptic Plasticity and Memory in Male Rat Offspring. *Endocrinology* **2021**, *162*, bqaa214. [\[CrossRef\]](#)
23. Mizera, J.; Kazek, G.; Pomierny, B.; Bystrowska, B.; Niedzielska-Andres, E.; Pomierny-Chamiolo, L. Maternal High-Fat Diet During Pregnancy and Lactation Disrupts NMDA Receptor Expression and Spatial Memory in the Offspring. *Mol. Neurobiol.* **2022**, *59*, 5695–5721. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Di Meco, A.; Praticò, D. Early-Life Exposure to High-Fat Diet Influences Brain Health in Aging Mice. *Aging Cell* **2019**, *18*, e13040. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Premachandran, H.; Zhao, M.; Arruda-Carvalho, M. Sex Differences in the Development of the Rodent Corticolimbic System. *Front. Neurosci.* **2020**, *14*, 583477. [\[CrossRef\]](#)
26. Glendining, K.A.; Higgins, M.B.A.; Fisher, L.C.; Jasoni, C.L. Maternal Obesity Modulates Sexually Dimorphic Epigenetic Regulation and Expression of Leptin Receptor in Offspring Hippocampus. *Brain Behav. Immun.* **2020**, *88*, 151–160. [\[CrossRef\]](#)
27. Fernandes, D.J.; Spring, S.; Roy, A.R.; Qiu, L.R.; Yee, Y.; Nieman, B.J.; Lerch, J.P.; Palmert, M.R. Exposure to Maternal High-Fat Diet Induces Extensive Changes in the Brain of Adult Offspring. *Transl. Psychiatry* **2021**, *11*, 149. [\[CrossRef\]](#)
28. Aiken, C.E.; Ozanne, S.E. Sex Differences in Developmental Programming Models. *Reproduction* **2013**, *145*, R1–R13. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Rodríguez-González, G.L.; Bautista, C.J.; Rojas-Torres, K.I.; Nathanielsz, P.W.; Zambrano, E. Importance of the Lactation Period in Developmental Programming in Rodents. *Nutr. Rev.* **2020**, *78*, 32–47. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Sun, B.; Purcell, R.H.; Terrillion, C.E.; Yan, J.; Moran, T.H.; Tamashiro, K.L.K. Maternal High-Fat Diet During Gestation or Suckling Differentially Affects Offspring Leptin Sensitivity and Obesity. *Diabetes* **2012**, *61*, 2833–2841. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. Semple, B.D.; Blomgren, K.; Gimlin, K.; Ferriero, D.M.; Noble-Haeusslein, L.J. Brain Development in Rodents and Humans: Identifying Benchmarks of Maturation and Vulnerability to Injury across Species. *Prog. Neurobiol.* **2013**, *106–107*, 1–16. [\[CrossRef\]](#)
32. Li, M.; Su, S.; Cai, W.; Cao, J.; Miao, X.; Zang, W.; Gao, S.; Xu, Y.; Yang, J.; Tao, Y.-X.; et al. Differentially Expressed Genes in the Brain of Aging Mice With Cognitive Alteration and Depression- and Anxiety-Like Behaviors. *Front. Cell Dev. Biol.* **2020**, *8*, 814. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Lu, Y.; Xu, K.; Lin, D.; Wang, S.; Fu, R.; Deng, X.; Croppi, G.; Zhang, J. Multi-Omics Analysis Reveals Neuroinflammation, Activated Glial Signaling, and Dysregulated Synaptic Signaling and Metabolism in the Hippocampus of Aged Mice. *Front. Neurosci.* **2022**, *14*, 964429. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Dobin, A.; Davis, C.A.; Schlesinger, F.; Drenkow, J.; Zaleski, C.; Jha, S.; Batut, P.; Chaisson, M.; Gingeras, T.R. STAR: Ultrafast Universal RNA-Seq Aligner. *Bioinformatics* **2013**, *29*, 15–21. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

35. Anders, S.; Pyl, P.T.; Huber, W. HTSeq—a Python Framework to Work with High-Throughput Sequencing Data. *Bioinformatics* **2015**, *31*, 166–169. [\[CrossRef\]](#)
36. Benjamini, Y.; Hochberg, Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J. R. Stat. Soc. Ser. B* **1995**, *57*, 289–300. [\[CrossRef\]](#)
37. Cox, J.; Mann, M. MaxQuant Enables High Peptide Identification Rates, Individualized p.p.b.-Range Mass Accuracies and Proteome-Wide Protein Quantification. *Nat. Biotechnol.* **2008**, *26*, 1367–1372. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Cox, J.; Hein, M.Y.; Lubner, C.A.; Paron, I.; Nagaraj, N.; Mann, M. Accurate Proteome-Wide Label-Free Quantification by Delayed Normalization and Maximal Peptide Ratio Extraction, Termed MaxLFQ. *Mol. Cell. Proteom.* **2014**, *13*, 2513–2526. [\[CrossRef\]](#)
39. Tyanova, S.; Temu, T.; Sinitcyn, P.; Carlson, A.; Hein, M.Y.; Geiger, T.; Mann, M.; Cox, J. The Perseus Computational Platform for Comprehensive Analysis of (Prote)Omics Data. *Nat. Methods* **2016**, *13*, 731–740. [\[CrossRef\]](#)
40. Perez-Riverol, Y.; Bai, J.; Bandla, C.; García-Seisdedos, D.; Hewapathirana, S.; Kamatchinathan, S.; Kundu, D.J.; Prakash, A.; Frericks-Zipper, A.; Eisenacher, M.; et al. The PRIDE Database Resources in 2022: A Hub for Mass Spectrometry-Based Proteomics Evidences. *Nucleic Acids Res.* **2022**, *50*, D543–D552. [\[CrossRef\]](#)
41. Aibar, S.; González-Blas, C.B.; Moerman, T.; Huynh-Thu, V.A.; Imrichova, H.; Hulselmans, G.; Rambow, F.; Marine, J.-C.; Geurts, P.; Aerts, J.; et al. SCENIC: Single-Cell Regulatory Network Inference and Clustering. *Nat. Methods* **2017**, *14*, 1083–1086. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Huynh-Thu, V.A.; Irrthum, A.; Wehenkel, L.; Geurts, P. Inferring Regulatory Networks from Expression Data Using Tree-Based Methods. *PLoS ONE* **2010**, *5*, e12776. [\[CrossRef\]](#)
43. Han, H.; Cho, J.-W.; Lee, S.; Yun, A.; Kim, H.; Bae, D.; Yang, S.; Kim, C.Y.; Lee, M.; Kim, E.; et al. TRRUST v2: An Expanded Reference Database of Human and Mouse Transcriptional Regulatory Interactions. *Nucleic Acids Res.* **2018**, *46*, D380–D386. [\[CrossRef\]](#)
44. Korotkevich, G.; Sukhov, V.; Budin, N.; Shpak, B.; Artyomov, M.N.; Sergushichev, A. Fast Gene Set Enrichment Analysis. *BioRxiv* **2021**, 060012. [\[CrossRef\]](#)
45. Tozuka, Y.; Kumon, M.; Wada, E.; Onodera, M.; Mochizuki, H.; Wada, K. Maternal Obesity Impairs Hippocampal BDNF Production and Spatial Learning Performance in Young Mouse Offspring. *Neurochem. Int.* **2010**, *57*, 235–247. [\[CrossRef\]](#)
46. Robb, J.-L.; Messa, I.; Lui, E.; Yeung, D.; Thacker, J.; Satvat, E.; Mielke, J.G. A Maternal Diet High in Saturated Fat Impairs Offspring Hippocampal Function in a Sex-Specific Manner. *Behav. Brain Res.* **2017**, *326*, 187–199. [\[CrossRef\]](#)
47. Ojeda, D.A.; Hutton, O.; Hopkins, R.; Cagampang, F.; Smyth, N.R.; Fleming, T.P.; Eckert, J.; Willaime-Morawek, S. Preimplantation or Gestation/Lactation High-Fat Diet Alters Adult Offspring Metabolism and Neurogenesis. *Brain Commun.* **2023**, *5*, fcad093. [\[CrossRef\]](#)
48. Lieberwirth, C.; Pan, Y.; Liu, Y.; Zhang, Z.; Wang, Z. Hippocampal adult neurogenesis: Its regulation and potential role in spatial learning and memory. *Brain Res.* **2016**, *1644*, 127–140. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
49. Vogt, M.C.; Paeger, L.; Hess, S.; Steculorum, S.M.; Awazawa, M.; Hampel, B.; Neupert, S.; Nicholls, H.T.; Mauer, J.; Hausen, A.C.; et al. Neonatal Insulin Action Impairs Hypothalamic Neurocircuit Formation in Response to Maternal High-Fat Feeding. *Cell* **2014**, *156*, 495–509. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
50. Song, L.; Cui, J.; Wang, R.; Wang, N.; Yan, J.; Sun, B. Maternal Exercise and High-Fat Diet Affect Hypothalamic Neural Projections in Rat Offspring in a Sex-Specific Manner. *J. Nutr. Biochem.* **2022**, *103*, 108958. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
51. da Silva, R.K.B.; de Vasconcelos, D.A.A.; da Silva, A.V.E.; da Silva, R.P.B.; de Oliveira Neto, O.B.; Galindo, L.C.M. Effects of Maternal High-Fat Diet on the Hypothalamic Components Related to Food Intake and Energy Expenditure in Mice Offspring. *Life Sci.* **2022**, *307*, 120880. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Surget, A.; Belzung, C. Adult Hippocampal Neurogenesis Shapes Adaptation and Improves Stress Response: A Mechanistic and Integrative Perspective. *Mol. Psychiatry* **2022**, *27*, 403–421. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Janthakhin, Y.; Rincel, M.; Costa, A.-M.; Darnaudéry, M.; Ferreira, G. Maternal High-Fat Diet Leads to Hippocampal and Amygdala Dendritic Remodeling in Adult Male Offspring. *Psychoneuroendocrinology* **2017**, *83*, 49–57. [\[CrossRef\]](#)
54. Wijenayake, S.; Rahman, M.F.; Lum, C.M.W.; De Vega, W.C.; Sasaki, A.; McGowan, P.O. Maternal High-Fat Diet Induces Sex-Specific Changes to Glucocorticoid and Inflammatory Signaling in Response to Corticosterone and Lipopolysaccharide Challenge in Adult Rat Offspring. *J. Neuroinflamm.* **2020**, *17*, 116. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
55. Elkind, D.; Hochgerner, H.; Aloni, E.; Shental, N.; Zeisel, A. Sex, Strain, and Lateral Differences in Brain Cytoarchitecture across a Large Mouse Population. *eLife* **2023**, *12*, e82376. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
56. Bundy, J.L.; Vied, C.; Nowakowski, R.S. Sex Differences in the Molecular Signature of the Developing Mouse Hippocampus. *BMC Genom.* **2017**, *18*, 237. [\[CrossRef\]](#)
57. Ribaroff, G.A.; Wastnedge, E.; Drake, A.J.; Sharpe, R.M.; Chambers, T.J.G. Animal Models of Maternal High Fat Diet Exposure and Effects on Metabolism in Offspring: A Meta-regression Analysis. *Obes. Rev.* **2017**, *18*, 673–686. [\[CrossRef\]](#)
58. Purcell, R.H.; Sun, B.; Pass, L.L.; Power, M.L.; Moran, T.H.; Tamashiro, K.L.K. Maternal Stress and High-Fat Diet Effect on Maternal Behavior, Milk Composition, and Pup Ingestive Behavior. *Physiol. Behav.* **2011**, *104*, 474–479. [\[CrossRef\]](#)
59. Chen, Y.; Wang, J.; Yang, S.; Utturkar, S.; Crodian, J.; Cummings, S.; Thimmapuram, J.; San Miguel, P.; Kuang, S.; Gribskov, M.; et al. Effect of High-Fat Diet on Secreted Milk Transcriptome in Midlactation Mice. *Physiol. Genom.* **2017**, *49*, 747–762. [\[CrossRef\]](#)
60. Winther, G.; Elfving, B.; Müller, H.K.; Lund, S.; Wegener, G. Maternal High-Fat Diet Programs Offspring Emotional Behavior in Adulthood. *Neuroscience* **2018**, *388*, 87–101. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

61. Dearden, L.; Balthasar, N. Sexual Dimorphism in Offspring Glucose-Sensitive Hypothalamic Gene Expression and Physiological Responses to Maternal High-Fat Diet Feeding. *Endocrinology* **2014**, *155*, 2144–2154. [\[CrossRef\]](#)
62. Rodríguez-González, G.L.; De Los Santos, S.; Méndez-Sánchez, D.; Reyes-Castro, L.A.; Ibáñez, C.A.; Canto, P.; Zambrano, E. High-Fat Diet Consumption by Male Rat Offspring of Obese Mothers Exacerbates Adipose Tissue Hypertrophy and Metabolic Alterations in Adult Life. *Br. J. Nutr.* **2023**, *130*, 783–792. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
63. Oken, E.; Thompson, J.W.; Rifas-Shiman, S.L.; Vilchuk, K.; Bogdanovich, N.; Hameza, M.; Yang, S.; Patel, R.; Kramer, M.S.; Martin, R.M. Analysis of Maternal Prenatal Weight and Offspring Cognition and Behavior: Results From the Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Cohort. *JAMA Netw. Open* **2021**, *4*, e2121429. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
64. Gabory, A.; Ferry, L.; Fajardy, I.; Jouneau, L.; Gothié, J.-D.; Vigé, A.; Fleur, C.; Mayeur, S.; Gallou-Kabani, C.; Gross, M.-S.; et al. Maternal Diets Trigger Sex-Specific Divergent Trajectories of Gene Expression and Epigenetic Systems in Mouse Placenta. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e47986. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
65. Hatanaka, Y.; Wada, K.; Kabuta, T. Maternal High-Fat Diet Leads to Persistent Synaptic Instability in Mouse Offspring via Oxidative Stress during Lactation. *Neurochem. Int.* **2016**, *97*, 99–108. [\[CrossRef\]](#)
66. Claycombe-Larson, K.J.; Bundy, A.N.; Kuntz, T.; Hur, J.; Yeater, K.M.; Casperson, S.; Brunelle, D.C.; Roemmich, J.N. Effect of a Maternal High-Fat Diet with Vegetable Substitution on Fetal Brain Transcriptome. *J. Nutr. Biochem.* **2022**, *108*, 109088. [\[CrossRef\]](#)
67. Sun, N.; Youle, R.J.; Finkel, T. The Mitochondrial Basis of Aging. *Mol. Cell* **2016**, *61*, 654–666. [\[CrossRef\]](#)
68. Olesen, M.A.; Torres, A.K.; Jara, C.; Murphy, M.P.; Tapia-Rojas, C. Premature Synaptic Mitochondrial Dysfunction in the Hippocampus during Aging Contributes to Memory Loss. *Redox Biol.* **2020**, *34*, 101558. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
69. Area-Gomez, E.; Guardia-Laguarta, C.; Schon, E.A.; Przedborski, S. Mitochondria, OxPhos, and Neurodegeneration: Cells Are Not Just Running out of Gas. *J. Clin. Investig.* **2019**, *129*, 34–45. [\[CrossRef\]](#)
70. Sharma, C.; Kim, S.; Nam, Y.; Jung, U.J.; Kim, S.R. Mitochondrial Dysfunction as a Driver of Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 4850. [\[CrossRef\]](#)
71. Huang, H.-M.; Wu, C.-W.; Chen, I.-C.; Lee, Y.-C.; Huang, Y.-S.; Hung, C.-Y.; Wu, K.L.H. Maternal High-Fructose Diet Induced Early-Onset Retinopathy via the Suppression of Synaptic Plasticity Mediated by Mitochondrial Dysfunction. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2021**, *320*, E1173–E1182. [\[CrossRef\]](#)
72. Stocher, D.P.; Klein, C.P.; Saccomori, A.B.; August, P.M.; Martins, N.C.; Couto, P.R.G.; Hagen, M.E.K.; Matté, C. Maternal High-Salt Diet Alters Redox State and Mitochondrial Function in Newborn Rat Offspring's Brain. *Br. J. Nutr.* **2018**, *119*, 1003–1011. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
73. Stevanović-Silva, J.; Beleza, J.; Coxito, P.; Oliveira, P.J.; Ascensão, A.; Magalhães, J. Gestational Exercise Antagonises the Impact of Maternal High-Fat High-Sucrose Diet on Liver Mitochondrial Alterations and Quality Control Signalling in Male Offspring. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2023**, *20*, 1388. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
74. Manczak, M.; Jung, Y.; Park, B.S.; Partovi, D.; Reddy, P.H. Time-Course of Mitochondrial Gene Expressions in Mice Brains: Implications for Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Damage, and Cytochrome c in Aging. *J. Neurochem.* **2005**, *92*, 494–504. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
75. Mortensen, O.H.; Larsen, L.H.; Ørstrup, L.K.H.; Hansen, L.H.L.; Grønnet, N.; Quistorff, B. Developmental Programming by High Fructose Decreases Phosphorylation Efficiency in Aging Offspring Brain Mitochondria, Correlating with Enhanced UCP5 Expression. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2014**, *34*, 1205–1211. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
76. Todorova, V.; Blokland, A. Mitochondria and Synaptic Plasticity in the Mature and Aging Nervous System. *Curr. Neuropharmacol.* **2017**, *15*, 166–173. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
77. DeMars, K.M.; Ross, M.R.; Starr, A.; McIntyre, J.C. Neuronal Primary Cilia Integrate Peripheral Signals with Metabolic Drives. *Front. Physiol.* **2023**, *14*, 518. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
78. Rhee, S.; Kirschen, G.W.; Gu, Y.; Ge, S. Depletion of Primary Cilia from Mature Dentate Granule Cells Impairs Hippocampus-Dependent Contextual Memory. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 34370. [\[CrossRef\]](#)
79. Youn, Y.H.; Han, Y.-G. Primary Cilia in Brain Development and Diseases. *Am. J. Pathol.* **2018**, *188*, 11–22. [\[CrossRef\]](#)
80. Zhang, X.; Wei, X.; Mei, Y.; Wang, D.; Wang, J.; Zhang, Y.; Li, X.; Gu, Y.; Peng, G.; Sun, B. Modulating Adult Neurogenesis Affects Synaptic Plasticity and Cognitive Functions in Mouse Models of Alzheimer's Disease. *Stem Cell Rep.* **2021**, *16*, 3005–3019. [\[CrossRef\]](#)
81. Leiter, O.; Zhuo, Z.; Rust, R.; Wasielewska, J.M.; Grönnert, L.; Kowal, S.; Overall, R.W.; Adusumilli, V.S.; Blackmore, D.G.; Southon, A.; et al. Selenium Mediates Exercise-Induced Adult Neurogenesis and Reverses Learning Deficits Induced by Hippocampal Injury and Aging. *Cell Metab.* **2022**, *34*, 408–423. [\[CrossRef\]](#)
82. Hill, A.S.; Sahay, A.; Hen, R. Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis Is Sufficient to Reduce Anxiety and Depression-Like Behaviors. *Neuropsychopharmacology* **2015**, *40*, 2368–2378. [\[CrossRef\]](#)
83. Natale, F.; Spinelli, M.; Barbati, S.A.; Leone, L.; Fusco, S.; Grassi, C. High Fat Diet Multigenerationally Affects Hippocampal Neural Stem Cell Proliferation via Epigenetic Mechanisms. *Cells* **2022**, *11*, 2661. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
84. Fabianová, K.; Babel'ová, J.; Fabian, D.; Popovičová, A.; Martončíková, M.; Raček, A.; Račková, E. Maternal High-Energy Diet during Pregnancy and Lactation Impairs Neurogenesis and Alters the Behavior of Adult Offspring in a Phenotype-Dependent Manner. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 5564. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

85. Naninck, E.F.G.; Hoeijmakers, L.; Kakava-Georgiadou, N.; Meesters, A.; Lazic, S.E.; Lucassen, P.J.; Korosi, A. Chronic Early Life Stress Alters Developmental and Adult Neurogenesis and Impairs Cognitive Function in Mice. *Hippocampus* **2015**, *25*, 309–328. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Zapalska-Sozoniuk, M.; Chrobak, L.; Kowalczyk, K.; Kankofer, M. Is It Useful to Use Several “Omics” for Obtaining Valuable Results? *Mol. Biol. Rep.* **2019**, *46*, 3597–3606. [[CrossRef](#)]
87. Pedley, A.M.; Benkovic, S.J. A New View into the Regulation of Purine Metabolism: The Purinosome. *Trends Biochem. Sci.* **2017**, *42*, 141–154. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
88. Underwood, E.; Redell, J.B.; Zhao, J.; Moore, A.N.; Dash, P.K. A Method for Assessing Tissue Respiration in Anatomically Defined Brain Regions. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 13179. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.