**Titre du projet**

Étude du rôle du microbiome maternel dans le développement neurologique du fœtus

**Chercheuses**

Deborah Kurrasch (CP) : Université de Calgary

Kathy McCoy (co-CP) : Université de Calgary

**Énoncé de l'objectif**

L'objectif de cette proposition est de déterminer les effets du microbiote maternel sur la maturation de la microglie fœtale et de définir les mécanismes de l'impact de la microglie altérée sur les programmes de progéniteurs neuraux voisins.

**Résumé du projet**

De plus en plus de preuves impliquent le microbiote intestinal maternel dans le développement et la fonction des systèmes physiologiques du fœtus, y compris le système nerveux central (SNC). Les altérations de la composition du microbiote maternel sont associées à des troubles du neurodéveloppement et à des déficits des performances sociales et cognitives de la progéniture. Il est important de noter que seul un sous-ensemble de ces anomalies neurologiques et comportementales peut être amélioré par la restauration du microbiome postnatal, ce qui suggère que le microbiote maternel influence les changements neuronaux pendant le développement embryonnaire. Cependant, le lien mécanistique entre le microbiote maternel et les changements dans les programmes neurodéveloppementaux reste mal caractérisé.

La microglie est une cellule immunitaire résidente du SNC dont la maturation est fortement influencée par le microbiome de l'hôte. Parallèlement, ces microglies en cours de maturation peuvent interagir avec les progéniteurs neuraux voisins et influencer les programmes neurodéveloppementaux en cours. Ainsi, la microglie occupe une position unique dans le cerveau embryonnaire pour détecter les altérations du microbiote maternel et traduire ces signaux en changements dans le neurodéveloppement en cours. Jusqu'à présent, la plupart des projets se sont concentrés sur l'une ou l'autre moitié de ce scénario : soit les effets du microbiote maternel sur la microglie, soit la façon dont la microglie en cours de maturation influence le développement neuronal. Ici, nous combinons notre expertise en matière de microbiote intestinal et de développement neuronal pour étudier l'ensemble de la voie allant de l'intestin maternel au neurodéveloppement, dans le but de définir les événements mécanistiques qui relient les changements adverses dans l'intestin maternel aux troubles du neurodéveloppement chez la progéniture. Dans le cadre de trois objectifs, nous testons l'hypothèse selon laquelle les métabolites du microbiome maternel sont détectés par la microglie fœtale, qui réagit en influençant le développement normal des neurones. Inversement, un microbiome maternel dysbiotique ou absent perturbera le(s)

programme(s) de développement, entraînant des comportements altérés plus tard dans la vie.

Objectif 1 : Déterminer les effets du microbiome maternel sur la maturation et l'amorçage de la microglie embryonnaire et postnatale précoce. Chez les femelles sans germe gestantes, la microglie embryonnaire présente des défauts sexospécifiques en matière de transcription et d'accessibilité à la chromatine, ce qui suggère que le microbiome contribue à la maturation de la microglie fœtale. Ici, nous utiliserons un ensemble varié d'approches immunologiques, d'analyses transcriptomiques et d'accessibilité de la chromatine, ainsi que de la microscopie à haute résolution pour évaluer les changements dans la maturation microgliale embryonnaire.

Objectif 2 : Déterminer comment les altérations de la maturation microgliale perturbent le développement neural hypothalamique. En utilisant nos modèles de souris sans germe gestantes, nous utiliserons des techniques d''immunohistochimie, d'imagerie « time-lapse » et un test neurogénique pour mettre en évidence le processus de développement neural perturbé par la microglie immature.

Objectif 3 : identifier les métabolites microbiens maternels présumés qui transmettent des signaux éducationnels aux cellules microgliales *in utero*. Ici, nous rechercherons les métabolites critiques du microbiome maternel et déterminerons s'ils sauvent la maturation microgliale et les phénotypes comportementaux observés chez la progéniture adulte élevée par nos modèles de mères sans germe.

L'identification des mécanismes par lesquels les bactéries intestinales maternelles modulent le développement microglial et influencent le neurodéveloppement prénatal présente une voie potentielle claire pour le développement d'interventions cliniques visant à inverser l'apparition de troubles du neurodéveloppement.