ETH zürich

ETH Library

Long-term neuro-behavioural effects of prenatal dexamethasone treatment in Wistar rats and marmoset monkeys

Doctoral Thesis

Author(s):
Hauser, Jonas

Publication date:
2007

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-005515090

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

Diss ETH Z N° 17087

Long-term neuro-behavioural effects of prenatal dexamethasone treatment in Wistar rats and marmoset monkeys

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH
For the degree of
Doctor of Natural Sciences

Presented by
Hauser Jonas
Diplômé en biologie, Université de Lausanne
Born December 29th, 1978, Bienne (Switzerland)
Citizenship: Swiss

Accepted on recommendation of
Prof. Dr. Feldon Joram, examiner
Prof. Dr. Fuchs Eberhard, co-examiner

2007

ABSTRACT

Since their first use in 1972 by Liggins and Howie, prenatal exposure to synthetic glucocorticoids (GC), such as dexamethasone (DEX), is commonplace in antenatal medicine to impede the preterm birth associated morbid symptoms (e.g. respiratory distress syndrome). GC are natural ligands of the glucocorticoid receptor (GR), a member of the nuclear receptor family, that upon binding dimmerizes, translocates to the nucleus and modulates transcription of gene expressing a glucocorticoid response element in their promoter. In 1995, the American National Institute of Health endorsed the use of prenatal synthetic GC. This decision was reviewed in 2001, based on the frequent use of repeated treatment in clinics, with emphasis on the dire need of additional assessment of potentially harmful long-term effects of such treatment. Similarly to prenatal GC exposure, prenatal stress results in GR activation, through the increase of endogenous GC (corticosterone in rats and cortisol in primates). In his foetal origin theory, Barker associated prenatal insults (such as malnutrition) with increased risk of adulthood physiological diseases (such as cardiovascular diseases and type II diabetes). In addition, prenatal insults were associated with increased risk of psychiatric diseases, in particular schizophrenia and depression. The different prenatal insults reported to be associated with adult physiological or psychiatric diseases share all in common a period of chronic exposure to stress, thereby to GC and the consequent GR activation. Prenatal stress was itself associated in experimental studies with several symptoms of these diseases. Prenatal stress was also associated with retardation of neuromotor development in rat pups and impairment in motor functioning in infant monkeys. The current hypothesis for the mediating mechanism of these long-term effects is foetal programming of the GR, which is the setting up of its adulthood expression level based on the availability of its ligand during prenatal development.

Based on these clinical and experimental associations between prenatal GR activation and adulthood increased risk of diseases, we designed the present study, which aimed at assessing paradigms that tax the biobehavioural processes relevant to schizophrenia, depression and motor dexterity in Wistar rats and marmoset monkeys. The use of two animal species increased the translational value of this study. In Chapters 1 and 2, we exposed pregnant rat during the last third of pregnancy to 0.1 mg kg^{-1} d^{-1} DEX administered orally, and their offspring were the subjects of the study. At birth we performed cross-fostering of the whole litter, based on the reported potential alteration of maternal behaviour in dam exposed to DEX during gestation. In Chapter 1, these offspring were tested during adulthood in prepulse inhibition and latent inhibition, two animal models of schizophrenia. We did not observe any effect of prenatal treatment on adult offspring performance in these tests. In Chapter 2, these offspring were tested in three animal models of depression: progressive ratio schedule of reinforcement, forced swim test and unconditioned stimulus pre-exposition in the active avoidance procedure. Additionally, adult performance in the Morris water maze and basal and challenged hypothalamo-pituitary-adrenal gland (HPA) axis endocrine activity was measured. There were no effects of prenatal treatment in adult offspring performance in the three tests constituting animal models of depression. Offspring reared by a DEX dam, irrespective of their prenatal condition, showed impairment in both reference and working memory in the water maze. The basal HPA axis circadian activity was disrupted as expressed by ACTH in male rats exposed prenatally to DEX. When challenged by a restraint stress, male offspring exposed to prenatal DEX showed enhanced ACTH and corticosterone response. In Chapters 3 and 4, subjects were offspring of pregnant

marmosets were exposed to 5 mg kg^{-1} d^{-1} DEX during either the early (EDEX, gestational day 42-48) or late (LDEX, GD 90-96) phase of pregnancy. In Chapter 3, these offspring were monitored for physical, endocrine and home cage social development. EDEX offspring showed a transient increase of body weight at month 3, which co-occurred with an increase in eating solid food, mobile state, exhibiting solitary play and tail hair pilo-erection. In Chapter 4, these infants were tested in an adaptation of the skilled reaching task originally developed for rodents. Both EDEX and LDEX infants showed deficits in motor dexterity, with EDEX having delayed improvement of performance with experience, whereas LDEX failed to show improvement with experience.

The absence of a direct link between prenatal DEX and several animal models for both schizophrenia and depression is encouraging. Nevertheless, the programming of HPA endocrine activity following prenatal DEX, the existence of indirect effect of this treatment mediated by altered maternal behaviours and the impairment observed in motor dexterity suggest that this prenatal treatment is not without consequences in adulthood.

RESUME

Depuis leur première utilisation en 1972 par Liggins et Howie, le traitement prénatal à l'aide de glucocorticoïdes (GC) synthétiques, tel que la dexamethasone (DEX), est communément appliqué dans la médecine anténatale afin de prévenir les symptômes morbides associés à la naissance prématurée (ex : le syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né). Les GC sont des ligands naturels des récepteurs aux glucocorticoïdes (GR), un membre de la famille des récepteurs nucléaires qui, lors de l'association avec leur ligand, dimèrise, migre dans le noyau et y module la transcription des gènes exprimant dans leur promoteur l'élément de réponse aux glucocorticoïdes. En 1995, le "American National Institute of Health" approuva le traitement prénatal avec les GC. Cette décision fut révisée en 2001, au vue de la fréquente utilisation de traitement répété en clinique, en insistant sur le besoin de recherches supplémentaires concernant les potentiels effets indésirables à long terme d'un tel traitement. Similairement à l'exposition prénatale aux GC, le stress prénatal aboutit à l'activation des GR à travers l'augmentation des GC endogènes (corticostérone chez le rat et cortisol chez les primates). Dans sa théorie de l'origine fœtale, Barker associe les dommages prénataux (dus par exemple à la malnutrition) avec une augmentation des risques de développement de maladies physiologiques à l'âge adulte (par exemple les maladies cardiovasculaires et le diabètes de type II). De surcroît, les dommages prénataux ont été associés avec une augmentation des risques de développement de maladies psychiatriques, en particulier la schizophrénie et la dépression. Les différents types de dommages prénataux associé avec ces augmentations de risque de développement de maladies physiologiques ou psychiatriques à l'âge adulte partagent tous en commun une période d'exposition à un stress chronique, résultant en une augmentation des GC endogènes et par conséquence en une activation des GR. L'exposition au stress prénatal a aussi été associé avec une retardation du développement moteur dans les nouveau-nés rats et avec un handicap des fonctions motrices infantiles chez le singe. L'hypothèse actuelle concernant la médiation de ces effets à long terme est la programmation fœtale des GR qui est l'établissement de leurs niveaux d'expression adulte basé sur la présence de leurs ligands durant le développement prénatal.

En se basant sur l'associations dans la recherche clinique de l'activation prénatale des GR avec l'augmentation des risques à l'âge adulte de développement des maladies, nous avons imaginé cette étude qui vise à mesurer des modèles se basant sur des processus bio-comportementaux relevant de la schizophrénie, la dépression et la dextérité motrice dans le rat Wistar et le ouistiti à toupet blanc. L'utilisation des 2 espèces animales augmente la valeur de transfert de cette étude. Dans les Chapitres 1 et 2, nous avons traité oralement des rattes enceintes avec 0.1 mg kg^{-1} d^{-1} DEX durant le troisième trimestre de la grossesse et utilisé leurs enfants comme sujets expérimentaux de l'étude. Suite aux démonstrations d'effets du traitement à la DEX durant la grossesse sur le comportement maternel, nous avons appliqué une procédure d'adoption croisée de toute la litière à la naissance. Dans le Chapitre 1, cette progéniture fut testée à l'âge adulte dans les tests de "prepulse inhibition" et de "latent inhibition", deux modèles animaux de la schizophrénie. A l'âge adulte, nous n'avons pas observé d'effets sur la performance dans ces tests dus au traitement prénatal des sujets. Dans le Chapitre 2, ces rats furent testés dans trois modèles animaux de dépression : "progressive ratio schedule of reinforcement", "forced swim test" et "unconditioned stimulus pre-exposition in the active avoidance procedure". De plus, nous avons mesuré la performance à l'âge adulte de ces rats dans le labyrinthe aquatique de Morris et leurs activités endocrines

basales et suite à un stress de l'axe hypothalamus-hypophyse-glande surrénale (HPA). Le traitement prénatal n'a pas d'effet sur la performance adulte des rats dans les trois tests utilisés comme modèles animaux de la dépression. Les rats élevés par des mères traitées à la DEX durant la grossesse, indépendamment du traitement prénatal, montrèrent un déficit dans la mémoire de travail et la mémoire spatiale testées dans le labyrinthe aquatique. L'activité circadienne basale de l'ACTH de l'axe HPA fut dérégulée chez les rats mâles exposés prénatallement à la DEX. Suite à un stress de contrainte physique, les rats mâles exposés prénatallement à la DEX eurent une augmentation de la réponse de l'ACTH et de la corticostérone. Dans les Chapitres 3 et 4, les sujets furent les enfants de femelles ouistitis à toupet blanc enceintes exposées à 5 mg kg^{-1} d^{-1} durant soit une phase précoce (EDEX, jours de gestations 42-48) soit durant une phase tardive (LDEX, JG 90-96) de la grossesse. Dans le Chapitre 3, le développement physique, endocrinien et de l'activité sociale dans leurs cages de ces enfants furent observés. Les enfants EDEX ont montré une augmentation du poids au troisième mois qui survint parallèlement à une augmentation de la prise de nourriture solide, d'une posture mobile, d'une activité ludique solitaire et d'une pilo-érection des poils de la queue. Dans le Chapitre 4, ces enfants furent testés dans l'adaptation au ouistiti du test d'habilité "skilled reaching task", développé originellement pour les rongeurs. Les enfants EDEX et LDEX firent preuve de déficits de dextérité motrice, les enfants EDEX ont eu un délai dans l'amélioration de leur performance suite à l'entrainement, tandis que les enfants LDEX ne montrèrent aucune augmentation de leur performance avec l'entrainement.

L'absence de liens directs entre le traitement prénatal à la DEX et plusieurs modèles animaux de la schizophrénie et de la dépression est encourageant. Néanmoins, la programmation de l'activité endocrinienne de l'axe HPA suite au traitement prénatal à la DEX, l'existence d'effets indirects transmis par l'altération du comportement maternel et les déficits de performances motrices suggère que ce traitement prénatal n'est pas sans conséquences chez l'adulte.