

Discipline : Neurosciences

Sujet : Impact de l'inflammation néonatale sur les troubles neurovasculaires à l'âge adulte chez la souris

Acronyme : NEOVAS

Mots clés : Inflammation néonatale ; Accident vasculaire cérébral (AVC) ; Barrière hémato-encéphalique (BHE) ; Vulnérabilité neurovasculaire ; Endothélium

Direction de thèse : Bardou Isabelle, Favrais Géraldine

Unité de recherche : UMRS U1237 PhIND

Etablissement : Université Caen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral Normandie Recherche 100% (sous condition suspensive d'obtention du financement)

Contact : isabelle.bardou@unicaen.fr, geraldine.favrais@unicaen.fr

Les pathologies neurovasculaires, tels que les accidents vasculaires cérébraux (AVC), représentent un défi majeur de santé publique en raison de leur prévalence croissante avec l'âge et de leur impact sur la qualité de vie. Si le vieillissement et les maladies métaboliques sont des facteurs de risque bien établis, des données récentes indiquent que des événements précoces, tels que l'inflammation périnatale, pourraient également jouer un rôle clé dans la vulnérabilité neurovasculaire à long terme. Par exemple, un faible poids de naissance ou une naissance prématurée sont corrélés à une augmentation significative du risque d'AVC à l'âge adulte. L'inflammation périnatale, fréquemment associée aux naissances prématurées, affecte le développement cérébral, notamment *via* des altérations de la barrière hémato-encéphalique (BHE), mais les mécanismes sous-jacents et leurs conséquences à long terme restent mal compris.

Nous émettons l'hypothèse que l'inflammation néonatale affecte durablement la BHE et le couplage neurovasculaire, entraînant une prédisposition aux troubles neurovasculaires et cognitifs à l'âge adulte. Ainsi, en combinant des modèles précliniques murins et des analyses avancées, nous ambitionnons de : 1) Comprendre les altérations neurovasculaires et comportementales liées à l'inflammation néonatale ; 2) Évaluer la susceptibilité accrue aux AVC induite par cette condition ; 3) Identifier des biomarqueurs précoces et des cibles moléculaires pour la prévention des complications. Pour tester cette hypothèse, nous avons développé un protocole expérimental utilisant des souris nouveau-nées exposées à des injections de LPS (lipopolysaccharide) pour induire une inflammation systémique néonatale. Puis, ce projet se décline en trois axes principaux.

Pour le premier axe, une caractérisation phénotypique des animaux et des unités neurovasculaires sera réalisée. Nous évaluerons l'évolution longitudinale des conséquences comportementales, métaboliques, et neurovasculaires de l'inflammation néonatale à différents stades postnataux (P30, P120, P240). Des tests comportementaux, des analyses IRM, et des techniques d'immunohistochimie permettront d'explorer l'intégrité de la BHE, l'interaction entre cellules gliales, neurones et vaisseaux, ainsi que les marqueurs de perméabilité et d'inflammation.

Le second axe évaluera l'impact sur la susceptibilité aux AVC. Pour ce faire, un modèle préclinique d'AVC sera utilisé pour étudier la survenue et la sévérité des lésions cérébrales

chez les souris adultes exposées à une inflammation néonatale. Les analyses incluront l'imagerie IRM, le suivi comportemental post-AVC, ainsi que des explorations histologiques et moléculaires pour évaluer les dysfonctionnements de la BHE et l'infiltration cellulaire.

Le troisième axe consistera à identifier des cibles moléculaires et de rechercher d'éventuels biomarqueurs. Nous explorerons les altérations moléculaires au niveau de la BHE (transcriptomique, protéomique) et rechercherons des biomarqueurs circulants reflétant l'état neurovasculaire. Cette approche permettra de proposer des cibles thérapeutiques potentielles et de développer des stratégies préventives.

L'originalité du projet réside dans l'exploration d'un facteur prédisposant peu étudié – l'inflammation néonatale – et dans son impact à long terme sur la santé neurovasculaire. Ce projet s'appuie sur l'expertise reconnue de notre laboratoire (INSERM U1237) et bénéficie de collaborations avec des équipes spécialisées dans la BHE et le développement cérébral. Les résultats attendus ouvriront la voie à des stratégies innovantes pour prévenir les complications neurovasculaires liées à l'inflammation périnatale.

Neurovascular pathologies, such as strokes, represent a major public health challenge due to their increasing prevalence with age and their impact on quality of life. While aging and metabolic diseases are well-established risk factors, recent data suggest that early events, such as perinatal inflammation, may also play a key role in long-term neurovascular vulnerability. For instance, low birth weight or premature birth are correlated with a significantly increased risk of stroke in adulthood. Perinatal inflammation, often associated with premature birth, affects brain development, particularly through alterations to the blood-brain barrier (BBB), but the underlying mechanisms and long-term consequences remain poorly understood.

We hypothesize that neonatal inflammation has a long-lasting impact on the BBB and neurovascular coupling, leading to a predisposition to neurovascular and cognitive disorders in adulthood. To test this hypothesis, we combine murine preclinical models with advanced analyses, aiming to: 1) Understand the neurovascular and behavioral alterations related to neonatal inflammation; 2) Assess the increased susceptibility to stroke induced by this condition; 3) Identify early biomarkers and molecular targets for the prevention of complications. To test this hypothesis, we have developed an experimental protocol using newborn mice exposed to lipopolysaccharide (LPS) injections to induce systemic neonatal inflammation. The project is divided into three main axes.

The first axis will involve phenotypic characterization of the animals and neurovascular units. We will longitudinally evaluate the behavioral, metabolic, and neurovascular consequences of neonatal inflammation at different postnatal stages (P30, P120, P240). Behavioral tests, MRI analysis, and immunohistochemical techniques will explore the integrity of the BBB, the interaction between glial cells, neurons, and blood vessels, as well as markers of permeability and inflammation.

The second axis will evaluate the impact on susceptibility to stroke. To do this, a preclinical stroke model will be used to study the onset and severity of brain lesions in adult mice exposed to neonatal inflammation. The analyses will include MRI imaging, post-stroke behavioral follow-up, as well as histological and molecular investigations to assess BBB dysfunction and cellular infiltration.

The third axis will focus on identifying molecular targets and searching for potential biomarkers. We will explore molecular alterations in the BBB (transcriptomics, proteomics)

and look for circulating biomarkers that reflect the neurovascular state. This approach will allow us to propose potential therapeutic targets and develop preventive strategies. The originality of this project lies in the exploration of a poorly studied predisposing factor—neonatal inflammation—and its long-term impact on neurovascular health. This project builds on the recognized expertise of our laboratory (INSERM U1237) and benefits from collaborations with teams specializing in the BBB and brain development. The expected results will pave the way for innovative strategies to prevent neurovascular complications related to perinatal inflammation.