

The impact of the 'Western Diet' on emotional, social and cognitive behaviours as revealed by a study on conventional and serotonin transporter-deficient mice

Citation for published version (APA):

Veniaminova, E. (2020). *The impact of the 'Western Diet' on emotional, social and cognitive behaviours as revealed by a study on conventional and serotonin transporter-deficient mice*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20200305ev>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20200305ev](https://doi.org/10.26481/dis.20200305ev)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 25 May. 2022

Summary

In my work I investigated the behavioural, metabolic and molecular effects of a ‘Western diet’, a diet enriched with saturated fat, cholesterol and sugars, in wild type and mutant mice with genetic deficiency of the serotonin transporter (Sert). In the applied model, female mice were housed for 3 weeks on a diet containing 21% fat (including 12% saturated fat), 35% sugar, and 0.2% cholesterol. We found that young C57BL/6 mice fed with this diet displayed reduced social interactions, impairment in cognitive functions and motor coordination as well as depressive-like behaviour. These mice also showed decreased glucose tolerance and insulin resistance, dyslipidemia, and signs of non-alcoholic steatohepatitis-like syndrome. As SERT deficiency in humans is associated with increased risk of metabolic syndrome, especially during aging, we studied effects of the Western diet on mice heterozygous (HET) or complete knock-out (KO) for the gene encoding Sert.

We demonstrated that young mice housed on the Western diet display reduced scores of social interaction, increased dominant-like behaviours and signs of hyperactivity in a context of social interactions (**Chapter 2**). These changes were accompanied by decreased scores of fear conditioning and performance in the marble test, two paradigms for hippocampus-dependent behaviour, novel object recognition

memory and increased depressive-like behaviour in the forced swim test. In addition, feeding with the Western diet impaired motor coordination in the rotarod and wire test, while no changes in muscle weight and strength or general locomotion were found. Behavioural changes in mice fed with the Western diet were accompanied by increased concentration of a marker of oxidative stress, malondialdehyde, signs of microglia activation, and decreased *Sert* gene expression in the prefrontal cortex (**Chapters 2 and 3**).

Based on the latter finding and well-known relationship between the variation in polymorphic region in the SERT gene (5-HTTLPR) in humans leading to its decreased activity and susceptibility to metabolic and mental alterations, we next studied how dietary challenge with Western diet interferes with *Sert* deficiency in mice (**Chapter 4**). We showed that complete genetic *Sert* inactivation in KO mice exacerbated consequences of the Western diet challenge in one-year-old female mice. These mice demonstrated greater decrease in glucose tolerance, increase in the expression of inflammation marker toll-like receptor 4 (*Tlr4*) and adverse behavioural changes compared to wild type mice housed on the Western diet. Remarkably, unlike wild type and KO, mice HET for the *Sert* gene did not reveal hallmarks of the Western diet-induced syndrome, such as decrease in glucose tolerance, increased brain expression of *Tlr4* and disrupted hippocampus-dependent performance. Yet, all *Sert* genotypes challenged with Western diet

displayed similar changes in weight gain and increased scores of depressive-like behaviour in the swim test. Overall, our data indicated distinct effects of the Western diet on aging mice with complete versus partial *Sert* inactivation and suggested the importance of the interaction between Sert function and Western dietary pattern in the development of adverse metabolic and behavioural changes. Our data has led us to hypothesize that Western diet consumption can be an environmental factor that may interact with genetic risk factors of ASD and ADHD, increasing the risk for these disorders to manifest in adulthood.

Samenvatting

Het effect van het “westers dieet” op emotioneel, sociaal en cognitief gedrag, aangetoond in een studie met normale en serotonine transporter-deficiënte muizen

In mijn werk onderzocht ik gedrags-, metabole en moleculaire effecten van het zogenaamde 'westerse dieet', een dieet verrijkt met verzadigd vet, cholesterol en suikers, bij muizen, inclusief mutanten met een genetische deficiëntie van serotonine transporter (Sert). In het toegepaste model werden vrouwelijke muizen gedurende 3 weken gehuisvest op een dieet dat 21% vet bevat, waaronder 12% verzadigd vet, 35% suiker en 0,2% cholesterol. We vonden bij jonge C57BL / 6 met dit dieet, verminderde sociale interacties, verminderde cognitieve functies en motorische coördinatie en verhoogd depressief gedrag, evenals een verminderde glucosetolerantie en insulineresistentie, dyslipidemie en tekenen van niet-alcoholische steatohepatitis-achtige syndroom. Aangezien Sert-deficiëntie bij mensen wordt geassocieerd met een verhoogd risico op het metabool syndroom, vooral bij vrouwen tijdens veroudering, hebben we de effecten bestudeerd van het westerse dieet op heterozygote muizen (HET) of op muizen met een volledige knock-out (KO) voor het gen dat voor Sert codeert.

We toonden aan dat jonge muizen met dit westers dieet lager scoorden op sociale interactie, dominant gedrag en tekenen van hyperactiviteit in de context van sociale interacties vertoonden (**Hoofdstuk 2**). Deze veranderingen gingen gepaard met verminderde scores van angstconditionering en verminderde prestaties gemeten met de knikkertest, de twee paradigma's voor hippocampus afhankelijk gedrag, het herkennen van nieuwe voorwerpen en een verhoogd depressief gedrag in de geforceerde zwentest. Bovendien verminderde het westerse dieet de motorische coördinatie gemeten met de rotarod- en de draadtest, terwijl er geen veranderingen werden waargenomen in het spiergewicht en de spierkracht of in de algemene motoriek. Gedragsveranderingen bij muizen die met een westers dieet werden gevoed, gingen gepaard met een verhoogde concentratie van malondialdehyde, een marker van oxidatieve stress, en tekenen van microglia-activering en verminderde Sert-genexpressie in de prefrontale cortex (**Hoofdstukken 2 en 3**).

Op basis van deze bevindingen en de bekende relatie tussen de variatie in polymorfe regio in het Sert-gen (5-HTTLPR) bij mensen wat aanleiding geeft tot verminderde activiteit en gevoeligheid voor metabole en affectieve tekorten, hebben we vervolgens naar de interferentie van het westers dieet op Sert-deficientie bij de onderzochte muizen (**Hoofdstuk 4**). We toonden aan dat de volledige genetische inactivering van Sert bij KO-muizen de gevolgen van de

westerse voedingsproblematiek bij vrouwelijke muizen van één jaar oud verergerde. Deze muizen vertoonden een grotere afname in glucosetolerantie, een toename in de hypothalamische expressie van de ontstekingsmarker tol-like receptor 4 (Tlr4) en gedragsveranderingen in vergelijking met wildtype muizen op een westers dieet.

In tegenstelling tot de wildtype en KO-muizen, vertoonden HET muizen niet de kenmerken van het door het westerse dieet-geïnduceerde syndroom, zoals afname van de glucosetolerantie, een verhoogde hersenexpressie van Tlr4 en verstoorde hippocampus-afhankelijke prestaties. Toch vertoonden alle Sert-genotypen met een westers dieet vergelijkbare veranderingen in gewichtstoename en verhoogde scores van depressief gedrag in de zwemtest. Over het algemeen wezen onze gegevens op duidelijke effecten van het westers dieet op de verouderende muizen met een volledige versus gedeeltelijke Sert inactivering en suggereert het belang van de interactie tussen de Sert-functie en het westerse voedingspatroon bij de ontwikkeling van metabole en gedragveranderingen. Onze resultaten veronderstellen dat het westerse dieet een milieurisicofactor kan zijn welke kan interfereren met genetische factoren van een autisme-spectrum-stoornis (ASS) en een aandachts-tekort-stoornis met hyperactiviteit (ADHD) op volwassen leeftijd.