

Maternal diet matters

Citation for published version (APA):

Rouschop, S. H. M. J. (2022). Maternal diet matters: the molecular impact of dietary fat on the offspring's immunologic, metabolic and pulmonary health. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Gildeprint Drukkerijen. <https://doi.org/10.26481/dis.20220202sr>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220202sr](https://doi.org/10.26481/dis.20220202sr)

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.

Summary

Summary

The fat content and fatty acid composition of the maternal diet during pregnancy and lactation greatly influence the offspring's immunologic, metabolic and pulmonary health. However, the molecular responses and mechanisms that are involved in these effects remain largely unknown. Therefore, this thesis aimed to study the effects of maternal dietary fatty acids and high-fat diet on the molecular responses related to offspring immunologic, metabolic and pulmonary health.

Exposure to a perinatal high-fat diet leads to an impaired metabolic phenotype in mouse offspring. It is less well-known, however, through which mechanisms these long-term effects are transmitted. Therefore, we studied the effect of a combined paternal and maternal high-fat diet on hepatic gene expression and DNA methylation in adult mouse offspring. In **chapter 2**, we showed that this perinatal high-fat diet altered hepatic expression of gene sets involved in lipid metabolism, oxidative stress response and cell proliferation. Furthermore, the perinatal high-fat increased hepatic oxidative stress. In addition, transcription factor binding sites upstream of the metabolic gene *Lpin1* were hypermethylated in offspring livers in response to the perinatal high-fat diet. We hypothesize that these changes underlie the previously reported metabolic disturbances in offspring after exposure to a prenatal high-fat diet.

Next to affecting offspring metabolism, a perinatal high-fat diet is also able to exacerbate ozone-induced adverse effects on lung function, injury and inflammation in offspring, and it has been suggested that mitochondrial dysfunction is involved in this effect. Therefore, the aim of **chapter 3** was to investigate whether a perinatal obesogenic high-fat diet affects ozone-induced changes in offspring pulmonary oxidant status and the molecular control of mitochondrial function. In this study, acute ozone exposure increased pulmonary oxidant status and upregulated the molecular machinery that controls receptor-mediated mitophagy. In female offspring, a perinatal high-fat diet exacerbated these responses, whereas in male offspring, responses were similar for both diet groups. These findings suggest that a perinatal high-fat influences ozone-induced responses on pulmonary oxidant status and the molecular control of mitophagy in female rat offspring.

Maternal supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) during pregnancy is associated with reductions of asthma features in offspring. The underlying mechanisms, however, are unclear. Since a skewed polarization of CD4⁺ T cells is involved in asthmatic development, we studied the effect of a perinatal n-3 PUFA-rich fish oil diet on *ex vivo* polarization of CD4⁺ T cells in mouse offspring. In **chapter 4**, we showed that a perinatal fish oil diet reduced extracellular cytokine levels of both Th1- and Th2-polarizing CD4⁺ T cells. In

addition, we found that a perinatal fish oil diet induced not only anemia in both dams and offspring, but also in microvesicular steatosis in offspring liver. These results indicate that perinatal exposure to high levels of n-3 PUFAs may have both beneficial and adverse effects in the offspring and thus that dosages should be carefully considered for future studies.

The development of inflammatory lung disorders has previously been shown to be related to maternal diet during pregnancy. However, estimates of maternal fatty acid status and statistical analysis were often suboptimal in previous studies. Therefore, we examined in **chapter 5** the relation between maternal fatty status and child inflammation by analyzing data from the MEFAB cohort using canonical correlation analysis (CCA), a multivariate statistical model. This chapter showed that maternal fatty acid status during pregnancy was significantly associated with child inflammation at seven years of age and that the fatty acid Mead acid was most important for this correlation. In addition, maternal Mead acid levels at day of birth were significantly correlated with the development of inflammatory lung conditions in the child. Future studies should investigate whether the importance of Mead acid in the relation between maternal fatty acid status and child inflammation is due to its role as biomarker for essential fatty acid deficiency, due to its own biological function as pro-inflammatory mediator, or possibly a combination of both.

In summary, this thesis aimed to study the effects of maternal dietary fatty acids and high-fat diet on the molecular responses related to offspring immunologic, metabolic and pulmonary health. We showed that a maternal high-fat diet is able to affect gene expression and DNA methylation in offspring liver, and to alter ozone-induced pulmonary responses in female offspring. Furthermore, we demonstrated that a maternal fish oil diet has positive effects on *ex vivo* polarization of offspring CD4⁺ T cells, but also adverse effects on maternal and offspring health. Lastly, we showed that maternal fatty acid status during pregnancy is associated with offspring inflammation and development of inflammatory lung conditions. These findings aid to better understand how maternal nutrition affects offspring health and may contribute to improve the health of future generations.

Samenvatting

Samenvatting

Het vetgehalte en de vetzuursamenstelling van het maternale dieet tijdens de zwangerschap en lactatie beïnvloeden de ontwikkeling van het immuunsysteem, het metabolisme en de longen van nakomelingen, zelfs tot aan volwassen leeftijd. De moleculaire mechanismes die ten grondslag liggen aan deze relatie zijn echter grotendeels onbekend. Daarom was het doel van dit proefschrift om de effecten te bestuderen van maternale vetzuren of een hoog-vetdieet op de moleculaire reacties die betrokken zijn bij de immunologische, metabole en pulmonaire gezondheid van nakomelingen.

Perinatale blootstelling aan een hoog-vetdieet leidt tot een verslechterd metabolisme in nakomelingen. Men weet echter niet goed door welke mechanismes deze langetermijneffecten worden overgebracht. We hebben daarom in muizen het effect bestudeerd van een gecombineerd paternaal en maternaal hoog-vetdieet op genexpressie en DNA methylering in de lever van volwassen nakomelingen. In **hoofdstuk 2** hebben we aangetoond dat dit perinatale hoog-vetdieet veranderingen aanbracht in de expressie van genen die betrokken zijn bij vetmetabolisme, oxidatieve stress en celgroei. Verder veroorzaakte het perinatale dieet oxidatieve stress in de levers van nakomelingen. Daarnaast verhoogde het perinatale hoog-vetdieet de hoeveelheid DNA methylering in bindingsplaatsen van transcriptiefactoren in het metabole gen *Lpin1*. We stellen de hypothese dat de veranderingen die we hebben waargenomen in deze studie ten grondslag liggen aan de bekende metabole verstoringen in nakomelingen ten gevolge van prenatale blootstelling aan een hoog-vetdieet.

Naast het beïnvloeden van metabolisme, kan een perinataal hoog-vetdieet ook nadelige effecten van luchtverontreiniging zoals ozon op longfunctie, -schade en -inflammatie verder verslechteren. Er wordt gesuggereerd dat deze verslechtering gerelateerd is aan disfunctioneren van mitochondriën. Het doel van **hoofdstuk 3** was daarom om in ratten te onderzoeken of een dikmakend perinataal hoog-vetdieet veranderingen kan aanbrengen in de effecten die ozon heeft op mitochondriën en de oxidantstatus van longcellen. In deze studie verhoogde acute ozonblootstelling de oxidantstatus en de moleculaire regulatie van mitofagie in de longen van nakomelingen. In vrouwelijke nakomelingen verslechterde blootstelling aan een perinataal hoog-vetdieet deze effecten, terwijl in mannelijke nakomelingen de ozoneffecten niet afhankelijk waren van het maternale dieet. Deze bevindingen suggereren dat een perinataal hoog-vetdieet invloed heeft op ozon-geïnduceerde effecten in oxidantstatus en de moleculaire regulatie van mitofagie in longen van vrouwelijke nakomelingen.

Maternale suppletie met visvetzuren tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een vermindering van astmaklachten. Ook hiervan zijn de onderliggende mechanismes onduidelijk. Aangezien polarisatie van CD4⁺ T-lymfocyten een rol speelt in de ontwikkeling van astma, hebben we in **hoofdstuk 4** de effecten bestudeerd van een perinataal visvetzurendieet op de *ex vivo* polarisatie van deze cellen in muisnakomelingen. In deze studie laten we zien dat het perinatale visvetzurendieet de extracellulaire hoeveelheden van cytokines vermindert, zowel tijdens Th1- als tijdens Th2-polarisatie. Daarnaast ontdekten we dat het perinatale visvetzurendieet niet alleen anemie (bloedarmoede) veroorzaakte in zowel de moeder als de nakomeling, maar ook leververvetting induceerde in nakomelingen. Deze resultaten tonen aan dat perinatale blootstelling aan hoge hoeveelheden visvetzuren zowel positieve als negatieve kan hebben in nakomelingen. Voor toekomstige studies die de perinatale effecten van visvetzuren willen bestuderen, is het dus belangrijk dat de doseringen nauwkeurig overwogen worden.

Het is aangetoond dat de ontwikkeling van inflammatoire longaandoeningen gerelateerd is aan het maternale dieet tijdens de zwangerschap. In eerdere studies waren bepalingen van de maternale vetzuurstatus en statistische analyses echter vaak suboptimaal. Daarom hebben we in **hoofdstuk 5** de relatie tussen maternale vetzuurstatus en inflammatie in het kind op zevenjarige leeftijd bestudeerd door data van het MEFAB cohort te analyseren met behulp van canonical correlation analysis (CCA), een multivariaat statistisch model. In deze studie laten we zien dat maternale vetzuurstatus geassocieerd is met inflammatie in het kind op zevenjarige leeftijd en dat het vetzuur Meadzuur (C20:3n-9) een belangrijke bijdrage had in deze associatie. Verder waren maternale Meadzuur-plasmaspiegels op de dag van geboorte significant gecorreleerd met de kans op het ontwikkelen van inflammatoire longaandoeningen in het kind. Toekomstige studies moeten uitwijzen of het belang van Meadzuur is toe te wijzen aan het feit dat Meadzuur een biomarker is voor een tekort aan essentiële vetzuren, of aan de eigen pro-inflammatoire functies van Meadzuur, of mogelijk aan een combinatie van beiden.

Samengevat had dit proefschrift als doel om de effecten van maternale vetzuren en maternaal hoog-vetdieet te bestuderen op de moleculaire mechanismes gerelateerd aan de immunologische, metabole en pulmonaire gezondheid van de nakomeling. We hebben aangetoond dat een maternaal hoog-vetdieet in staat is genexpressie en DNA methylatie in de lever van nakomelingen aan te passen en daarnaast ook ozoneffecten op de long kan beïnvloeden in vrouwelijke nakomelingen. Verder hebben we aangetoond dat een maternaal visvetzurendieet van de ene kant een positief effect heeft op de *ex vivo* polarisatie van CD4⁺ T cellen, maar daarnaast ook negatieve effecten heeft op de gezondheid van zowel moeder als nakomelingen. Als laatste hebben we getoond dat maternale vetzuurstatus tijdens de zwangerschap geassocieerd is met inflammatie en de

ontwikkeling van inflammatoire longaandoeningen in nakomelingen op latere leeftijd. Deze bevinden dragen bij aan meer kennis over hoe maternale voeding de gezondheid van nakomelingen beïnvloedt en kunnen mogelijk helpen om de gezondheid van toekomstige generaties te verbeteren.