

The Effect of Antibiotic-Altered Maternal Gut Microbiome Composition on Autism Spectrum Disorder Related Behaviours in Offspring

L'Effet de la modification du microbiome intestinal maternel par les antibiotiques sur les comportements associés au trouble du spectre de l'autisme chez la descendance

Safiye Kuyga¹, Asmaa Nummer¹, Yasmine Alami Chentoufi^{1*}

1. West Carleton Secondary School, Ottawa, ON, Canada

*Corresponding author. Email: yalam5@ocdsb.ca

Abstract | Résumé

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a prevalent neurodevelopmental condition that is caused by a multitude of factors, many of which are not predictable or trackable (1). Compared to neurotypical individuals, those with ASD have gut dysbiosis affecting the bidirectional communication between the gut microbiome and brain, or the gut-microbiota-brain axis (2). Specifically, people with ASD typically have a decreased concentration of certain bacteria like gram positive *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Firmicutes* (2,3). Based on this trend, it is plausible that variations in microbiome compositions can have a direct impact on the development of ASD (4). Additionally, current research concludes that mothers with gut microbiomes exhibiting similar microbial imbalances more commonly have children with ASD (5). However, this does not prove the direct causation between the presence of certain gut bacteria in mothers and their ability to affect fetal neurological development in their offspring. The aim of the following research is to understand how the disruption of the maternal gut microbiome through vancomycin antibiotic exposure increases dysbiosis and influences neurodevelopmental outcomes in offspring. Although there are many factors that affect gut microbiome composition such as diet, exercise, and other lifestyle factors, vancomycin antibiotic intake allows for a controlled change to the gut microbiome as it specifically reduces the presence of gram-positive bacteria. In this study, C57BL/6J mice will be used where half the mice will be administered vancomycin, while the other half will be mock treated with a placebo, serving as a control group (6). Tests will then be performed to assess repetitive behaviours, sociability and cognitive function. Overall, this research will help clarify the development and heritability of ASD, as well as contribute to improved detection and prevention of the disorder.

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est une condition neurodéveloppementale fréquente qui peut être influencée par de nombreux facteurs, dont plusieurs sont difficiles à prévoir ou à suivre. Comparativement aux personnes neurotypiques, les personnes ayant un TSA présentent souvent une dysbiose intestinale, c'est-à-dire un déséquilibre dans la composition des bactéries intestinales. Ce déséquilibre peut affecter la communication bidirectionnelle entre le microbiome intestinal et le cerveau, aussi appelée l'axe intestin-microbiote-cerveau. Plus précisément, les personnes ayant un TSA présentent généralement une diminution de certaines bactéries, comme les bactéries Gram positives *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Firmicutes*. À partir de cette observation, il est possible que des variations dans la composition du microbiome aient un effet direct sur le développement du TSA. De plus, les recherches actuelles montrent que les mères ayant un microbiome intestinal présentant des déséquilibres similaires ont plus souvent des enfants ayant un TSA. Cependant, cela ne prouve pas qu'il existe un lien de causalité direct entre la présence de certaines bactéries intestinales chez la mère et leur capacité à influencer le développement neurologique du fœtus. L'objectif de cette recherche est donc de mieux comprendre comment la perturbation du microbiome intestinal maternel causée par une exposition à l'antibiotique vancomycine augmente la dysbiose et influence les résultats neurodéveloppementaux chez la descendance. Même si plusieurs facteurs peuvent modifier la composition du microbiome intestinal, comme l'alimentation, l'activité physique et d'autres habitudes de vie, l'utilisation de la vancomycine permet de provoquer un changement contrôlé du microbiome, puisqu'elle réduit spécifiquement la présence de bactéries Gram positives. Dans cette étude, des souris C57BL/6J seront utilisées. La moitié des souris recevra de la vancomycine, tandis que l'autre moitié recevra un placebo et servira de groupe témoin. Des tests seront ensuite réalisés afin d'évaluer les comportements répétitifs, la sociabilité et les fonctions cognitives. Dans l'ensemble, cette recherche permettra de mieux comprendre le développement et la transmission possible du TSA, tout en contribuant à améliorer sa détection et sa prévention.

References

1. H. Hodges, C. Fealko, N. Soares, Autism spectrum disorder: Definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Translational Pediatrics*. 9, 55–65 (2020).
2. G. C. Wong, J. M. Montgomery, M. W. Taylor, The Gut-Microbiota-Brain Axis in Autism Spectrum Disorder. *Autism Spectrum Disorders*, 95–114 (2021).
3. M. De Angelis, M. Piccolo, L. Vannini, S. Siragusa, A. De Giacomo, D. I. Serrazanetti, F. Cristofori, M. E. Guerzoni, M. Gobetti, R. Francavilla, Fecal Microbiota and Metabolome of Children with Autism and Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified. *PLoS ONE*. 8, e76993 (2013).
4. L. W. J. Van Den Elsen, J. Garssen, R. Burcelin, V. Verhasselt, Shaping the Gut Microbiota by Breastfeeding: The Gateway to Allergy Prevention? *Frontiers in Pediatrics*. 7 (2019), doi:<https://doi.org/10.3389/fped.2019.00047>.
5. N. Li, J. Yang, J. Zhang, C. Liang, Y. Wang, B. Chen, C. Zhao, J. Wang, G. Zhang, D. Zhao, Y. Liu, L. Zhang, J. Yang, G. Li, Z. Gai, L. Zhang, G. Zhao, Correlation of Gut Microbiome Between ASD Children and Mothers and Potential Biomarkers for Risk Assessment. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 17, 26–38 (2019).
6. S. Isaac, J. U. Scher, A. Djukovic, N. Jiménez, D. R. Littman, S. B. Abramson, E. G. Pamer, C. Ubeda, Short- and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 72, 128–136 (2017).