

# De rol van de extracellulaire matrix bij geheugenproblemen bij langdurige depressie



ARTIKEL



## LITERATUUR

- Riga D, Kramvis I, Koskinen MK, van Bokhoven P, van der Harst JE, Heistek TS, Timmerman AJ, van Nierop P, van der Schors RC, Pieneman AW, de Weger A, van Mourik Y, Schoffemeer ANM, Mansvelter HD, Meredith RM, Hoogendijk WJG, Smit AB, Spijker S. Hippocampal extracellular matrix alterations contribute to cognitive impairment associated with a chronic depressive-like state in rats. *Sci Transl Med* 2017; 9 (421): eaai8753. <http://stm.sciencemag.org/content/scitransmed/9/421/eaai8753.full.pdf?ijkey=fbMs3yE2mxGQ&keytype=ref&siteid=scitransmed>

## AUTEUR

### SABINE SPIJKER

E-mail: [s.spijker@vu.nl](mailto:s.spijker@vu.nl)

Website: [https://mcn.cncr.nl/research\\_teams/animal\\_models\\_of\\_psychiatric\\_disease/](https://mcn.cncr.nl/research_teams/animal_models_of_psychiatric_disease/)

## Waarom dit onderzoek?

Cognitieve problemen, waaronder geheugenproblemen, zijn een bekend fenomeen bij depressie. Deze problemen kunnen voortbestaan ondanks remissie van de depressie. De oorzaak van deze geheugenproblemen is onbekend, waardoor een specifiek behandelingstraject hiervoor niet mogelijk is.

## Onderzoeksvraag

Hoe ontstaan deze geheugenproblemen en wat zijn de belangrijke eiwitten die deze veroorzaken? Is er een causaal verband tussen regulatie van synaptische eiwitten in de hippocampus en de gedragsproblematiek die op de lange termijn wordt waargenomen?

## Hoe werd dit onderzocht?

Als preklinisch model voor geheugenproblemen bij depressie kozen wij voor het model van door social defeat geïnduceerde langdurige stress (SDPS). Dit model biedt de mogelijkheid om in afwezigheid van acute stress de langetermijngeheugenproblemen (> 2-3 maanden) te bestuderen die ontstaan door het ondergaan van 1 week van sociale stress (verslagen worden in een gevecht). Volwassen ratten in het SDPS-model, waarbij sociale stress werd gevolgd door individuele huisvesting, werden beoordeeld op het hebben van affectieve problemen en geheugenproblemen 2-3 maanden na de week van sociale stress. Vervolgens werden ze behandeld met imipramine gedurende 3 weken en wederom getest om te zien of de problemen waren verdwenen. Hierna keken we welke eiwitten in synapsen geïsoleerd uit de hippocampus, een verandering van expressieniveaus lieten zien. Tevens keken we of deze veranderingen teniet werden gedaan door de imipraminebehandeling. In een andere groep ratten werd synaptische communicatie tussen zenuwcellen bestudeerd. De causaliteit van deze veranderingen voor geheugenproblemen en veranderingen in synaptische communicatie werd onderzocht door infusie van een enzym dat de veranderde eiwitten afbraak.

## Belangrijkste resultaten

Het expressieniveau van een specifieke groep van eiwitten die zich buiten de zenuwcellen bevinden en waarvan bekend is dat ze een rol spelen in geheugen, nl. eiwitten uit de extracellulaire matrix, was significant hoger bij de ratten met een depressie en geheugenproblemen (197-206%). De éénmalige afbraak van deze eiwitten in de CA1-regio (onderdeel van de hippocampus) leidde 2 weken later tot een specifieke normalisatie van geheugen, en 2-4 weken later tot normalisatie van synaptische communicatie in de hippocampale CA1.

## Consequenties voor de toekomst

Deze resultaten tonen aan dat geheugenproblemen bij een diermodel van langdurige depressie te verhelpen zijn door de ophoping van eiwitten uit de extracellulaire matrix in de hippocampus te remmen. Deze eiwitten of hun afbraakenzymen vormen mogelijk een nieuw aangrijppingspunt voor het ontwikkelen van behandeling tegen geheugenproblemen bij depressie.