

Verlaging van glucocorti- coidreceptoren verandert functionele integratie van nieuwe zenuwcellen in de hippo- campus en verslechtert geheugen- vorming

Waarom dit onderzoek? Neurogenese, de aanmaak van nieuwe zenuwcellen door neuronale stamcellen in de hippocampus, is betrokken bij cognitieve aspecten van psychiatrische stoornissen. Chronisch verhoogde niveaus van glucocorticoidstresshormonen, zoals bij chronische stress, hebben een onderdrukkend effect op de neurogenese, terwijl vrijwel alle antidepressiva een stimulerend effect hebben. Tevens hebben diverse studies laten zien dat risicofactoren voor het ontstaan van psychische aandoeningen, bijvoorbeeld traumatische ervaringen in het vroege leven, gepaard gaan met een verlaging van het niveau van glucocorticoidreceptoren (GR's) in de hippocampus.

Onderzoeksvraag Wat zijn de consequenties van verlaagde GR-niveaus voor neurogenese en cognitie?

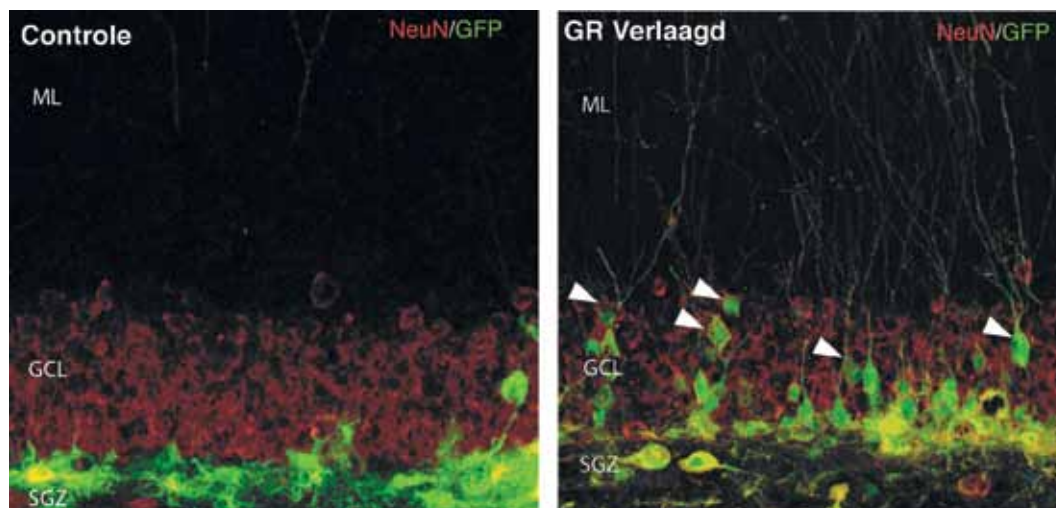
Hoe werd dit onderzocht? Met virussen die alleen delende cellen infecteren, werd het GR-niveau in neuronale stamcellen onderdrukt via RNA-interferentietechniek. Deze virussen werden ingespoten in de hippocampus van de muis. Vervolgens wachtten wij 1 week en 5 weken om de neuronale stamcellen de gelegenheid te geven zich te ontwikkelen en zich functioneel in te bouwen in de al bestaande neuronale circuits van de hippocampus. Doordat de virussen ook groen fluorescente proteïne (GFP) tot expressie brengen, konden de nieuwgevormde zenuwcellen zichtbaar gemaakt worden met microscopische technieken. Vervolgens keken we naar de ontwikkeling, de vorm, de locatie en de fysiologische activiteit van GFP-positieve zenuwcellen en we vergeleken deze met GFP-positieve zenuwcellen waarin de GR niet onderdrukt was (controlegroep). Na 5 weken, een tijdstip waarvan bekend is dat nieuwgevormde zenuwcellen volledig functioneel zijn, werd geheugenvorming bestudeerd.

Belangrijkste resultaten Verlaging van de GR leidde tot snellere rijping van nieuw te vormen zenuwcellen. Bovendien waren dendritische vertakkingspatronen complexer, bevatten meer rijpe spines (de contactpunten naar andere zenuwcellen) en waren hyperexciteerbaar. Een fascinerende observatie was dat de nieuwe zenuwcellen op een andere, ectopische locatie terechtkwamen vergeleken met zenuwcellen met normale GR-expressie (figuur 1). Deze structurele veranderingen gingen samen met een verminderde geheugenvorming.

Consequenties voor de toekomst De belangrijkste bevinding van dit onderzoek is dat de mate van stress en GR-expressie bepalend zijn voor waar nieuw te vormen zenuwcellen integreren in

FIGUUR 1 Verlaging van glucocorticoïdreceptoren

Verlaging van de glucocorticoïdreceptor (GR) leidt tot ectopische lokalisatie (witte driehoekjes) van nieuwgevormde zenuwcellen (groen) ten opzichte van zenuwcellen met normale GR-niveaus (controlegroep). Rode cellen (NeuN: marker voor volwassen zenuwcellen) laten de granulaire cellagen (GCL) zien van de gyrus dentatus in de hippocampus. Let ook op de complexe dendrietbomen in de moleculaire laag (ML) na GR-verlaging in vergelijking met de controlesituatie. De subgranulaire zone (SGZ) bevatte groen gekleurde neuronale stamcellen.



bestaande neuronale circuits en dat dit consequenties heeft voor geheugenvorming. Verlaging van het *disrupted in schizophrenia 1*-gen (*DISC1*-gen), een met schizofrenie geassocieerd gen, leidt ook tot ectopische lokalisatie van nieuwgevormde zenuwcellen. In toekomstig onderzoek zou daarom meer aandacht moeten zijn voor de lokalisatie van nieuwe zenuwcellen in relatie tot cognitieve verandering en niet alleen voor structurele verbinding tussen neuronen (synaptische plasticiteit). De GR is decennialang doelwit geweest van intensief farmacologisch onderzoek en er zijn vele stoffen ontwikkeld die aangrijpen op de GR. Het is daarom zeer interessant te onderzoeken of deze stoffen functionele integratie van nieuwe zenuwcellen beïnvloeden en daarmee hippocampusafhankelijke aspecten van psychiatrische aandoeningen kunnen manipuleren.

LITERATUUR

Fitzsimons CP, van Hooijdonk LW, Schouten M, Zalachoras I, Brinks V, Zheng T, Schouten TG, Saaltink DJ, Dijkmans T, Steindler DA, Verhaagen J, Verbeek FJ, Lucassen PJ, de Kloet ER, Meijer OC, Karst H, Joels M, Oitzl MS, Vreugdenhil E. Knockdown of the glucocorticoid receptor alters functional integration of newborn neurons in the adult hippocampus and impairs fear-motivated behavior. *Mol Psychiatry* 2012; doi: 10.1038/mp.2012.123.

AUTEURS

ERNO VREUGDENHIL
Email: e.vreugdenhil.HG@lumc.nl.