



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Prefrontal gene expression changes in mood disorders and suicide

Zhao, J.

Publication date

2018

Document Version

Other version

License

Other

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Zhao, J. (2018). *Prefrontal gene expression changes in mood disorders and suicide*. [Thesis, externally prepared, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

SAMENVATTING

Psychiatrische stoornissen behoren inmiddels tot de belangrijkste chronische aandoeningen. De depressieve stoornis (major depression disorder (MDD)) is wereldwijd nummer drie op de lijst van aandoeningen. Zelfdoding is een van de belangrijkste risicofactoren van MDD. Vanwege de combinatie van bevolkingsgroei en toenemende aantallen ouderen zal het absolute aantal individuen dat lijdt aan een depressie en tot zelfdoding zou kunnen overgaan, naar verwachting alleen maar stijgen. Hoewel de exacte mechanismen die leiden tot een depressie en/of zelfdoding, nog onvoldoende bekend zijn, hebben verschillende studies al specifieke moleculaire veranderingen gerapporteerd in postmortem hersenweefsel van patiënten met MDD en in MDD patiënten die tot zelfdoding zijn overgegaan. Hoewel deze twee patiënten groepen vaak als één groep worden gezien, laten de resultaten in de literatuur duidelijke discrepanties zien. Het is vooralsnog onduidelijk wat een patiënt met een depressie per se onderscheidt van een depressieve patiënt die tot zelfdoding is overgegaan, en dus welke unieke veranderingen in de hersenen nu gepaard gaan met zelfdoding.

Ons onderzoek richtte zich op twee vragen. Ten eerste onderzochten we of zelfdoding, zowel op zichzelf en als onderdeel van de symptomatologie van depressie, wordt gekenmerkt door specifieke neurotransmitterveranderingen in de prefrontale cortex (PFC), een belangrijk hersengebied betrokken bij emotieregulatie, planning en initiatief. Hiertoe onderzochten we twee onafhankelijke patiënten cohorten: een cohort van de Nederlandse Hersenbank (NHB), dat bestond uit bejaarde, depressieve patiënten die waren overleden aan iets anders dan zelfdoding, en een cohort van het Stanley Medical Research Instituut (SMRI), dat bestond uit depressieve patiënten van wie sommige tot zelfdoding waren gekomen en van wie anderen door andere oorzaken waren overleden.

In Hoofdstuk 1 geven we eerst een introductie over het stress-systeem en stemmingsstoornissen in het algemeen, inclusief de anatomie en algemene fysiologie, de interactie van de stress of HPA-as en de PFC met betrekking tot stemmingsstoornissen zoals die voorkomen bij MDD, bipolaire stoornis (BD), zelfdoding en bij depressie bij de ziekte van Alzheimer (AD). Ook worden de belangrijkste neurotransmitters betrokken bij deze stemmingsstoornissen besproken.

Daarna worden de twee belangrijkste doelstellingen en de opzet van dit proefschrift gepresenteerd: 1) Wordt zelfdoding, als kenmerk en onderdeel van de symptomatologie van depressie, gekenmerkt door specifieke transmitter veranderingen in de PFC? en 2) Bestaan er moleculaire verschillen in de PFC tussen Alzheimer patiënten die ook een depressie hadden, en patiënten met alleen een depressie? Daarnaast onderzoeken we de vraag of moleculaire veranderingen in de PFC ook veranderingen in de stress, of HPA, as induceren in het APP/PS1 muizen model voor de ziekte van Alzheimer.

In Hoofdstuk 2 bespreken we kort de mogelijke redenen voor de discrepanties in de huidige literatuur ten aanzien van eerder beschreven moleculaire veranderingen tussen depressie en zelfdoding. We ontdekten dat de meeste postmortem onderzoeken tot nu toe geen onderscheid maakten tussen een depressie op zich en een depressie die geëindigd was met zelfdoding. Studies die claimden dat ze moleculaire veranderingen hadden vastgesteld met betrekking tot *depressie* hadden in veel gevallen patiënten geselecteerd die allemaal, of bijna allemaal, door *zelfdoding* om het leven waren gekomen. Ze werden verder in veel gevallen vergeleken met controles die helemaal geen psychiatrische aandoening hadden, en er werd zo voorbijgaan aan het feit dat zelfdoding in de meeste gevallen plaatsvindt bij mensen met psychiatrische stoornissen, en de bevindingen van zelfdoding derhalve niet te onderscheiden zijn van de bevindingen bij depressie op zich.

In Hoofdstuk 3 wilden we de eerste vraag die we hierboven stellen, beantwoorden. We bepaalden met behulp van real-time kwantitatieve PCR (Q-PCR) de gen expressie niveaus van twee belangrijke neurotransmittersystemen, namelijk gamma-aminobutyric acid (GABA) en L-glutamic acid (glutamaat). We onderzochten postmortem weefsel van de anterior cingulate cortex (ACC) en van de dorsolaterale PFC (DLPFC) van bejaarde, niet-suïcidale patiënten met MDD, en van patiënten met een bipolaire stoornis (BD) uit het NHB cohort. We vonden dat alleen de transcript niveaus van de GABA-A receptor beta-2 (GABRB2) en van de postsynaptische density-95 (PSD-95) significant afgenomen waren in de ACC bij alle twee de stemmingsstoornissen. Echter, in de DLPFC, was de mRNA expressie van alle genen die werden aangetroffen in de stemmingsstoornisgroep niet significant anders dan die van de niet-psychiatrische controlepatiënten.

In hoofdstuk 4 beschrijven we dat depressieve patiënten die door zelfdoding om het leven waren gekomen (MDD-S) een ander genexpressiepatroon lieten zien voor wat betreft GABA en glutamaat dan depressieve patiënten bij wie zelfdoding geen doodsoorzaak was (MDD-NS). Verder werd een verhoogde expressie van GABA/glutamaat genen aangetroffen in de ACC van de MDD-S groep, terwijl de genexpressie juist verlaagd was bij de MDD-NS groep van het SMRI cohort. Bovendien werd een verlaagde genexpressie gevonden in de DLPFC van de MDD-S groep vergeleken met de MDD-NS groep, terwijl beide patiëntengroepen juist een verhoging van de genexpressie lieten zien ten opzichte van de controles.

Hoofdstuk 5 beschrijft dat depressieve patiënten die door zelfdoding om het leven waren gekomen (MDD-S) een ander expressiepatroon vertoonden voor genen die gerelateerd waren aan corticotropin-releasing hormoon (CRH), monoaminen en stikstofoxide (NO). De expressie van CRH, en die van het neuronale stikstofoxide ("NOS)-interacting DHHC domain-containing protein with dendritic mRNA (NIDD') was verhoogd in de ACC van de MDD-S groep. Andere veranderingen, d.w.z. een verminderde NIDD en verhoogde 5-hydroxytryptamine receptor 1A (5-HT1A) expressie, werden alleen aangetroffen in de NBB depressie groep. Deze veranderingen waren uitgesprokener in de ACC dan in de DLPFC.

In hoofdstuk 6 rapporteren we over een significante verhoging van de neuronale componenten van de glutamaat-glutamine cyclus (i.e. EAAT3, EAAT4, ASCT1, SNAT1 en SNAT2) in de ACC, terwijl astroglia componenten (i.e. EAAT1, EAAT2 en GLUL) afgenomen waren in de DLPFC van MDD-S patiënten. Daartegenover staat dat de meeste componenten in deze cyclus verhoogd waren in de DLPFC van MDD-NS patiënten.

Wat betreft de tweede vraag die we onszelf stelden voor dit proefschrift: in hoofdstuk 7 onderzochten we de mogelijke verschillen in genexpressie in de PFC tussen patiënten met de ziekte van Alzheimer (AD) die een depressie als co-morbiditeit hadden, en patiënten die enkel leden aan MDD zonder dementie. We vonden dat het GABRA5 mRNA niveau significant lager was in de DLPFC van depressieve AD patiënten. Bovendien bleken de VGluT1 mRNA niveaus positief gecorreleerd te zijn aan de Cornell score voor de ernst van een depressie bij dementie. Dit wijst erop dat er zowel GABA als glutamaat pathways waren aangedaan bij depressieve AD patiënten.

Verder hebben we een veel gebruikt diermodel voor de ziekte van Alzheimer bestudeerd, nl de amyloid precursor proteïne (APP)/preseniline 1 (PS1) dubbel transgene muis. Dit dier vertoont overexpressie van gemuteerde vormen van

genen voor de menselijke amyloïde precursor (APP) en PS1. We onderzochten of moleculaire veranderingen in de frontale cortex van AD, hyperactiviteit van de hypothalame-hypofyse-bijnier (HPA)-as zou kunnen induceren. Dit mechanisme zou mogelijk de grote prevalentie van depressie in AD kunnen verklaren. Echter, 12-maanden oude APP/PS1 muizen hadden geen GABA of glutamaat-gerelateerde veranderingen in genexpressie, zeker niet zoals bij depressieve AD patiënten werd gevonden. Bij de APP/PS1 muizen was de HPA-as ook niet geactiveerd, en er werden ook op basis van sucrose preferentie testen, geen gedragsmatige verschillen gevonden die op mogelijk depressief gedrag zouden kunnen wijzen. Tezamen suggereren deze data dat de ontwikkeling van amyloïd pathologie in APP/PS1 muizen op zich zelf geen depressie-gerelateerde veranderingen veroorzaakt, zoals die wel gevonden worden bij AD patiënten, en dat deze muizen om die reden dan ook geen geschikt model voor depressie bij AD vormen.

Samenvattend, gebaseerd op de resultaten van dit proefschrift, concluderen we dat depressie op zich en een depressie die gepaard gaat met zelfdoding, twee verschillende stoornissen zijn, met verschillende moleculaire veranderingen en waarschijnlijk ook andere onderliggende mechanismen. MDD op zich en depressie bij AD verschillen in dat opzicht ook van elkaar, voor zover het de moleculaire veranderingen betreft.

De verhoogde expressie van de GABA/glutamaat-gerelateerde genen die we aantreffen in de MDD-NS en in de MDD-S groepen is interessant voor wat betreft de therapeutische werking van ketamine, een nieuw, veelbelovend en snelwerkend medicijn voor de behandeling van depressie en suïcidale gedachten.

Voor toekomstig onderzoek willen we een ander model, de triple transgene muis bestuderen, die zowel plaques en tangles zou ontwikkelen, als een mogelijk model voor depressie bij AD. Om te zien of de waargenomen moleculaire veranderingen specifiek zijn voor zelfdoding, is het in de toekomst ook interessant om moleculaire veranderingen in andere psychische aandoeningen, zoals bv schizofrenie, te onderzoeken, waar zelfdoding ook vaak voorkomt en daar ook gerelateerde hersengebieden bij te betrekken, zoals de hippocampus en de orbitale frontale cortex. Naast genexpressie, wat tot nu toe bepaald werd, zijn ook mogelijke veranderingen op eiwit niveau interessant om te bestuderen, bv middels proteomics of met moleculaire in vivo imaging.

LIST OF PUBLICATIONS

Zhao J, Verwer RWH, Gao S-F, Qi X-R, Lucassen PJ, Kessels HW and Swaab DF. Prefrontal alterations in GABAergic and glutamatergic gene expression in relation to depression and suicide. *J Psychiatr Res.* 2018;102:261-74

Zhao J, van Wamelen DJ, Qi X-R, Gao S-F and Swaab DF. Prefrontal changes in the glutamate-glutamine cycle and neuronal/glial glutamate transporters in depression with and without suicide. *J Psychiatr Res.* 2016;82:8-15

Lu J, Zhao J, Balesar R, Xu Y, Fronczek R, Bao A-M and Swaab DF. Sexually dimorphic changes of Hypocretin (Orexin) in depression. *EBioMedicine.* 2017;18:311-319

Zhu Q-B, Unmehopa U, Bossers K, Verwer R, Balesar R, Zhao J, Bao A-M, and Swaab DF. Egr-1 and miR-132 in Nucleus Basalis of Meynert during the course of Alzheimer's disease. *Brain.* 2016;139:908-21

Zhao J, Qi X-R, Gao S-F, Lu J, van Wamelen DJ, Kamphuis W, Bao A-M and Swaab DF. Different stress-related gene expression in depression and suicide. *J Psychiatric Res.* 2015;68:176-85.

van Wamelen DJ, Aziz NA, Zhao J, Balesar R, Unmehopa U, Roos RA, Swaab DF. Decreased hypothalamic prohormone convertase expression in huntington disease patients. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013;72(12):1126-1134

Zhao J, Bao AM, Qi X-R, Kamphuis W, Luchetti S, Lou J-S, Swaab DF. Gene expression of GABA and glutamate pathway markers in the prefrontal cortex of non-suicidal elderly depressed patients. *J Affect Disord.* 2012;138(3):494-502

Gao SF, Qi XR, Zhao J, Balesar R, Bao AM, Swaab DF. Decreased NOS1 Expression in the Anterior Cingulate Cortex in Depression. *Cereb Cortex.* 2013;23:2956-64

Zhao J, Hoogendijk WJG, Meynen G, Unmehopa UA, Kamphuis W, Bao A-M, Swaab DF. GABA and glutamate changes in the frontal cortex: comparing Alzheimer Patients with and without depression and the APPswePS1dE9

mouse. Neurobiol Aging in revision

Publications in submission

Alkemade A, Balesar R, ZhaoJ, Swaab DF and Forstmann B. Immunocytochemical characterization of the human subthalamic nucleus

CURRICULUM VITAE

Juan Zhao (Juan) was born on 15th January, 1981 in Yanán (in P.R. China). She grew up among mountains until she attended the Yan'an High school at the age of 16, for 3 years boarding life.

In 1999, she relocated to Xi'an to start the Bachelor Clinical Medicine at Xi'an Jiaotong University. During this study, she followed courses on medicine. A strong interest in biology had grown. She commenced her Master at Tianjin Medical University, while receiving her Bachelor of Medicine degree in June 2004. She moved to the Netherlands and followed the Dutch PhD training under the supervision of Prof. Dr. D.F.Swaab in the Netherlands Institute for Neuroscience after receiving a Joint Dutch-Chinese PhD scholarship. In 2012, she was awarded her doctorate at Tianjin Medical University in China.

She currently lives in Rotterdam with her husband Andy and their son Liam and daughter Mila.

