



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Activity- and pharmacology-dependent modulation of adult neurogenesis in relation to Alzheimer's disease

Marlatt, M.W.

Publication date
2012

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Marlatt, M. W. (2012). *Activity- and pharmacology-dependent modulation of adult neurogenesis in relation to Alzheimer's disease*.

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, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Samenvatting

Het aloude dogma dat het volwassen brein een statische structuur zou zijn waarin geen nieuwvorming meer mogelijk is, is recent verlaten toen ontdekt werd dat er nog steeds nieuwe zenuwcellen gevormd worden in de volwassen hersenen. Deze nieuwgeboren zenuwcellen ontstaan uit stamcellen aanwezig in het brein. Ze worden via een aantal tussenstadia na verloop van tijd volwassen en leveren dan een functionele bijdrage aan het volwassen, reeds bestaande, zenuwnetwerk waarin ze opgenomen worden. Dit proces van 'adulte neurogenese' blijft tot op hoge leeftijd door gaan in ten minste 2 delen van de hersenen; de subventriculaire zone (SVZ) van de laterale ventrikels, een gedeelte betrokken bij het verwerken van reukinformatie, en in een hersenstructuur genaamd de subgranulaire zone (SGZ) van de hippocampus. Dit hersengebied speelt een belangrijke rol bij leren en geheugen, en is bv bij de ziekte van Alzheimer sterk aangedaan.

Neurogenese speelt zeer waarschijnlijk een belangrijke functionele rol; het komt allereerst voor in zeer veel verschillende diersoorten, inclusief de mens, en is geconserveerd tijdens de evolutie. Daarnaast wordt neurogenese sterk gereguleerd door een groot aantal hormonale of omgevingsfactoren die bv de aanmaak van de nieuwe cellen, hun overleving, of de hoeveelheid zenuwcellen die er uit gevormd worden, kunnen beïnvloeden. Een voorbeeld is blootstelling aan stress, wat neurogenese sterk onderdrukt. Huisvesting in een verrijkte omgeving daarentegen, lichamelijke activiteit ('rennen') en behandeling met antidepressiva stimuleren juist weer de aanmaak en overleving van de nieuwgeboren hersencellen. Interessant hierbij is dat in veel gevallen, een toename in neurogenese gepaard blijken te gaan met verbeteringen in leren en geheugen. Neurogenese neemt verder af naarmate we ouder worden en lijkt dan samen te gaan met een verhoogde kwetsbaarheid voor neuropathologie, leeftijdsgerelateerde geheugen problematiek en mogelijk de ziekte van Alzheimer. Een adequate hoeveelheid neurogenese zou dan ook belangrijk kunnen zijn voor goed cognitief functioneren en het behoud daarvan tijdens het ouder worden of ziektes als dementie.

In dit proefschrift wordt onderzoek beschreven naar (stimulatie van) neurogenese en proliferatie in het volwassen, verouderende en

demente brein. Hierbij werd gefocused op de hippocampus en amygdala, en hersenen van muis, marmoset en mens onderzocht. Neurogenese wordt beïnvloed door blootstelling aan sociale stress, behandeling met antidepressiva en door middel van fysieke activiteit (rennen) en bestudeerd in relatie tot veroudering en dementie. Dit gebeurde zowel in studies aan *post-mortem* materiaal van marmoset apen en van humane patienten met de ziekte van Alzheimer, als ook in een serie experimentele studies waarbij ook gedrag en biochemische veranderingen werden onderzocht, aan verouderende wildtype muizen en aan transgene muizen als model voor dementie.

Na een algemene inleiding (**hoofdstuk 1**) en een theoretische discussie over de (on)mogelijke rol van stamcellen bij de ziekte van Alzheimer (**hoofdstuk 2**), wordt in **hoofdstuk 3** veranderingen in structurele plasticiteit en neurogenese onderzocht in relatie tot blootstelling aan psychosociale stress in de hersenen van marmoset apen van middelbare leeftijd. Neurogenese werd bestudeerd in drie hersengebieden, te weten de hippocampus, enthorinal cortex en de amygdala. In tegenstelling tot de rat bleek neurogenese in de hippocampus van deze apensoort niet langdurig veranderd te zijn na blootstelling aan psychosociale stress, gemeten na een twee-weekse herstelperiode. Wel werden onverwacht grote aantallen neuroblasten gevonden in de basale en laterale kernen van de amygdala, met een opvallend hogere dichtheid ten opzichte van de hoeveelheid nieuwgeboren neuronen in de hippocampus. Stress bleek hier geen effect op te hebben. We hebben verder aangetoond dat deze cellen niet alleen nieuwgeboren en jonge neuronen zijn maar ook de migratie marker PSA-NCAM tot expressie brengen en dus zeer waarschijnlijk via de amygdala naar andere hersengebieden migreren. Naast de amygdala werden ook nieuwgeboren cellen gevonden in de entorhinale cortex.

Onze bevindingen tonen aan dat neurogenese in deze primaat van middelbare leeftijd niet beperkt is tot de hippocampus alleen maar er ook nog een uitgebreide populatie van jonge neuronen aanwezig is in de amygdala en entorhinale cortex. Hoewel we een effect van stress niet hebben kunnen vaststellen, zal nader onderzoek moeten uitwijzen of deze cellen bv een rol spelen in structurele plasticiteit en gedrag, bv emotioneel geheugen.

In **hoofdstuk 4** werd onderzocht of in de hippocampus van oude (>70 jaar) Alzheimer patienten a) het proces van nieuwe celaanmaak,

proliferatie, veranderd is, b) of astro- of microglia cellen hierbij betrokken zijn en c) of deze processen nog beïnvloed worden door de lokale aanwezigheid van Alzheimer pathologie, de zogenaamde amyloid plaques, of door de ernst van de dementie. Deze studie volgde op een eerdere waarin gevonden was dat in jongere dementie patienten, proliferatie verhoogd was. Deze toename werd vooral gevonden in gliarijke regio's van de hippocampus en we vroegen ons dan ook af of proliferatie van glia cellen hier aan ten grondslag lag. Daartoe hebben we middels triple kleuringen proliferatie (PCNA) in glia (GFAP en Iba1) bestudeerd in relatie tot amyloid (4G8) pathologie. Geen van de GFAP positieve astrocyten bleek proliferatie te ondergaan en er was geen toename in proliferatie in deze oudere Alzheimer patienten tov controles. Wel vonden we dat microglia prolifererden, en dat dit voornamelijk gebeurde in directe aanwezigheid van amyloid plaques. Naast dat deze studie voor het eerst laat zien dat microglia daadwerkelijk proliferereert in AD, suggereert het dat plaque vorming proliferatie van microglia induceert, wat mogelijk een rol kan spelen in vroege stadia van de ziekte en bij de neuroinflammatie tijdens dementie.

Hierna hebben we in **hoofdstuk 5** onderzocht of activiteit ('rennen') en behandeling met antidepressiva ('prozac'), neurogenese en gedrag bij C57bl6 muizen kan stimuleren. Eerdere studies hadden aangetoond dat selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) neurogenese kan verhogen. Hier vergeleken we de effecten van een klassieke SSRI Fluoxetine met een nieuw antidepressivum, duloxetine, wat zowel een SSRI als een selectieve noradrenaline heropname remmer (SNRI) werking heeft. Beide middelen werden vergeleken met rennen en bestudeerd in jonge vrouwelijke C57Bl6J muizen.

Onze resultaten laten zien dat itt eerdere studies, geen van beide antidepressiva de overleving van de nieuwe neuronen beïnvloedde, wel werd een kleine toename waargenomen van de neuronale differentiatie door fluoxetine. Gedragmatig bleken zowel de dieren die behandeld werden met fluoxetine als die met duloxetine angstiger te zijn geworden. In vergelijking met het geringe effect van fluoxetine, veroorzaakte rennen een zeer sterke toename van neurogenese; rennen werd dan ook gekozen als middel om neurogenese te stimuleren in onze vervolg experiment met muizen van middelbare leeftijd en in een model voor dementie.

In **hoofdstuk 6** testten we eerst de mogelijkheid om door middel van langdurige fysieke activiteit, - zes maanden rennen vanaf middelbare leeftijd-, neurogenese en hippocampus functie te stimuleren bij ouder wordende muizen. De dieren werden tevens getest in de Morris Water Maze om veranderingen in ruimtelijk leren en geheugen met de leeftijd te onderzoeken, en er werd biochemie gedaan naar veranderingen in hippocampale groeifactor expressie.

Onze resultaten laten zien dat rennen bij muizen van middelbare leeftijd een positieve invloed heeft op het behoud van hun ruimtelijk geheugen tijdens veroudering. Muizen die gerend hadden deden het beter in de water maze op latere leeftijd. Ze lieten verder een verhoogde neurogenese zien wat samen ging met verhoogde niveaus van BDNF eiwit, een neuronale groei factor met neuroprotectieve eigenschappen. Dit geeft aan dat langdurige lichamelijke activiteit de ontwikkeling van leeftijds-afhankelijke problemen met ruimtelijk geheugen en de parallele afname in neurogenese tegengaat. Mogelijk speelt BDNF hier een belangrijke rol bij. In conclusie, langdurige lichamelijke activiteit heeft gunstige effecten op zowel hippocampus structuur als functie in verouderende muizen.

Hoofdstuk 7 is een review waarin we overzicht geven van de beschikbare literatuur over structurele plasticiteit en neurogenese in relatie tot de ziekte van Alzheimer en dementie. We bediscussieren de veranderingen in deze parameters zoals gevonden in verschillende diermodellen voor amyloid en tau pathologie.

Hoofdstuk 8 betreft een vergelijkbaar experiment als in hoofdstuk 5 en 6, maar nu toegepast op het 3xTg muismodel voor de ziekte van Alzheimer. Deze transgene muis is veel gebruikt in het AD veld en brengt 3 mutante genen tot expressie (t.w. APP, PS1, en tau). Daarmee is het een van de weinige beschikbare diermodellen wat zowel A β plaques als ook neurofibrillary tangle pathologie laat zien en al op relatief jonge leeftijd functionele problemen ontwikkeld.

De 3xTg muizen kregen net als de muizen in hoofdstuk 6, de mogelijkheid tot langdurig rennen, andere groepen werden, al of niet in combinatie met rennen, behandeld met het antidepressivum fluoxetine. De verwachting was dat in de groepen waar rennen en fluoxetine behandeling gecombineerd was, dit een additief effect zou hebben op neurogenese en mogelijk ook op hippocampus-geassocieerd ruimtelijk leren. Lichamelijke activiteit bleek weliswaar een significante verhoging van neurogenese in de 3xTg muizen te veroorzaken, maar in de ren

groep die ook met fluoxetine was behandeld, bleken de dieren minder te rennen en was het effect op neurogenese ook kleiner. In geen van de groepen werden veranderingen in hippocampale BDNF expressie aangetroffen, zoals we eerder wel vonden in oudere C57Bl6 muizen na rennen. Daarnaast bleek dat, in tegenstelling tot wat we op grond van de literatuur zouden verwachten, het ruimtelijk leervermogen van de onbehandelde 3xTg muizen met toenemende leeftijd helemaal niet slechter werd. Na de dood bleek er echter wel uitgebreide amyloid en tangle pathologie in hun hersenen aanwezig te zijn. Hoewel er geen effecten op de tangle pathologie optraden, deed rennen de hoeveelheid amyloid pathologie in de amygdala (niet-significant) toenemen, terwijl behandeling met fluoxetine, en fluoxetine met rennen samen, de hoeveelheid amyloid pathologie weer deed afnemen. In de cortex werd een soortgelijke trend gevonden terwijl de hippocampus geen verschil liet zien.

Dit wijst erop dat in dit bekende 3xTg muizenmodel waarin 'backcrossing' van het genotype is opgetreden, ook het gedragsfenotype is verdwenen. Opvallend genoeg functioneren de muizen uitstekend in ruimtelijke leertaken ondanks de uitgebreide neuropathologie in de hersenen. De aanwezigheid van grote hoeveelheden amyloid plaques en tangles blijkt dus geen hippocampale gedragsverandering te induceren. Opvallend was verder dat ondanks dat er geen verandering op gedrag optrad, de verschillende behandelingen (rennen, antidepressiva behandeling) wel degelijk de neuropathologie in bepaalde hersengebieden kon beïnvloeden. De relatie tussen neurogenese, BDNF, ruimtelijk leren en geheugen en het voorkomen van AD geassocieerde neuropathologie blijken dus niet aan elkaar gecorreleerd te zijn in dit model. Deze resultaten worden verder bediscussieerd in relatie tot andere studies in het veld.

Onze resultaten geven inzicht in de complexe regulatie van neurogenese tijdens ziekte, alsmede in de moeilijkheden bij het vinden van een goed diermodel voor dementie. In zijn algemeenheid hopen we dat dit onderzoek zal bijdragen aan de wetenschappelijke zoektocht naar de mogelijkheden van (stimulatie van) structurele en functionele plasticiteit en neurogenese bij volwassenen en op termijn kan bijdragen aan verbeterde behandelings- of preventie mogelijkheden voor de ziekte van Alzheimer.