



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Wat doen die nieuwe hersencellen daar?

*Neurogenese en celdood in volwassen hersenen*

Lucassen, P.J.; Verbeek, E.C.; Oomen, C.A.

#### Publication date

2008

#### Document Version

Final published version

#### Published in

BLIND : Interdisciplinair Tijdschrift

[Link to publication](#)

#### Citation for published version (APA):

Lucassen, P. J., Verbeek, E. C., & Oomen, C. A. (2008). Wat doen die nieuwe hersencellen daar? Neurogenese en celdood in volwassen hersenen. *BLIND : Interdisciplinair Tijdschrift*, 15. <http://www.ziedaar.nl/article.php?id=303>

#### 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.

## Wat doen die nieuwe hersencellen daar?

Neurogenese en celdood in volwassen hersenen

door Paul J. Lucassen, Eva C. Verbeek en Charlotte A. Oomen

Als iemand zich in zijn vinger snijdt of een been breekt, dan zal dit meestal volledig genezen. Heel anders is het als er schade aan de hersenen optreedt. Na bijvoorbeeld een dwarslaesie, ernstig hoofdtrauma of bij neurodegeneratieve aandoeningen zoals dementie, is doorgaans nauwelijks of geen herstel mogelijk. In tegenstelling tot de rest van ons lichaam, zijn hersencellen namelijk niet in staat tot deling of zelfvernieuwing. Het aantal zenuwcellen (neuronen) waarmee iemand geboren wordt (ongeveer honderd miljard), dienen een leven lang mee te gaan, zo werd altijd gedacht. Wat onderweg beschadigd raakt of sterft, is voor altijd verloren. Nieuwe inzichten maken echter duidelijk dat dit dogma niet langer klopt.

Recent is namelijk aangetoond dat er nog steeds celdeling voorkomt in de hersenen van *volwassen* zoogdieren, zij het echter in relatief kleine aantallen en in slechts twee gebieden. Bovendien kon men laten zien dat die nieuwe cellen ook daadwerkelijk konden uitgroeien tot volwassen zenuwcellen of neuronen, en er dus sprake was van *adulte neurogenese* (het genereren van nieuwe neuronen).

De ontdekking van neurogenese in de volwassen hersenen is vooral door de ontwikkeling van een nieuwe techniek gestimuleerd. Om de vorming van nieuwe zenuwcellen aan te kunnen tonen wordt gebruik gemaakt van een markerstof die alleen in het DNA van delende cellen wordt opgenomen. De aanwezigheid van deze markerstof kan later, als de nieuwe cellen verder zijn uitgerijpt, met speciale kleuringsmethoden onder de microscoop worden teruggevonden. Op deze manier kan het aantal nieuwgeboren cellen, maar ook veranderingen in hun aantal of overleving, in proefdieren worden bestudeerd.

Eén van de twee hersengebieden waar nieuwe cellen worden aangetroffen, is de hippocampus, een hersengebied dat een belangrijke rol speelt bij leer- en geheugenprocessen. De hippocampus is onder andere verkleind en sterk beschadigd bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en depressie. In de hersenen van een jonge rat worden ongeveer 9000 nieuwe cellen geboren per hippocampus per dag (zie figuur), een aantal wat snel afneemt als de dieren ouder worden. De tweede plaats waar neurogenese voorkomt, is de wand van de voorste hersenholtes. Cellen die hier geboren worden, groeien uit naar het reuk gedeelte voor in de hersenen, vlak boven de neus, en spelen een rol bij geurverwerking en -herinnering.

Behalve in diverse verschillende soorten knaagdieren en apen (Fuchs en Gould, 2000) is adulte neurogenese recent ook in de hersenen van de mens aangetoond (Eriksson *et al.*, 1998), en wel op dezelfde twee plaatsen als al bekend was van andere diersoorten; de hippocampus en de wand van de hersenholtes. Kennelijk is de aanwezigheid van neurogenese bij verschillende

soorten door de evolutie heen goed bewaard gebleven en speelt neurogenese dus een belangrijke rol bij de overleving van het organisme.

Een ander argument dat de nieuwe hersencellen een belangrijke rol spelen is niet alleen hun door de evolutie heen bewaarde aanwezigheid, maar ook hun nauwkeurige regulatie (Fuchs en Gould, 2000). Van diverse factoren is aangetoond dat ze de aanmaak of overleving van de nieuwe cellen kunnen afremmen of juist stimuleren. Blootstelling aan stress bijvoorbeeld, onderdrukt de aanmaak van nieuwe cellen en hun verdere overleving (Oomen *et al.*, 2007), terwijl huisvesting van proefdieren in een zogenaamde 'verrijkte omgevingskooi', waarin ze veel meer ruimte dan anders, ladders, touwen, buizen en speeltjes tot hun beschikking hebben, juist het aantal nieuwgeboren cellen doet toenemen (Kemperman *et al.*, 1997). Ook leerervaringen (Leuner *et al.*, 2006) en verhoogde lichamelijke training (rennen van muizen of ratten in een tredmolen), doen het aantal nieuwe cellen in proefdierhersenen toenemen (Van Praag *et al.*, 1999). Dit alles duidt er op dat de nieuwe cellen er niet voor niets zitten en waarschijnlijk een belangrijke functie hebben.

De aanmaak van nieuwe hersencellen in een volwassen brein roept veel vragen op. De hersenen bestaan tenslotte bij de gratie van een permanente bedrading en functioneren door elektrische signalen rond te sturen over vastliggende verbindingen tussen verschillende hersengebieden. Waarom er elke dag nieuwe cellen aan het netwerk moeten worden toegevoegd, en waarom dit alleen maar in bepaalde gebieden gebeurt, is vooralsnog onduidelijk. Laat staan dat men goed begrijpt hoe de nieuwe cellen in staat zijn om tussen bestaande, elektrisch actieve verbindingen in te groeien en er contact mee te maken zonder bijvoorbeeld kortsluiting of functieverlies te veroorzaken.

Onderzoek uit Amerika heeft recent meer duidelijkheid in de functionele rol van de nieuwe cellen gebracht. Met behulp van medicijnen tegen kanker (cytostatica) werden alleen de delende cellen in de hersenen van proefdieren gedood. De rest van de hippocampus bleef hierbij onbeschadigd. Deze dieren bleken specifieke leerproblemen te ontwikkelen in met name het kortetermijngeheugen. Dit zou kunnen betekenen dat de nieuwe cellen een rol spelen bij de opslag en verwerking van met name recente herinneringen (Leuner *et al.*, 2006).

De nieuwe neuronen blijken verder zeer ontvankelijk te zijn voor elektrische signalen vanuit het netwerk. Deze eigenschap verliezen ze als ze uitgroeien tot volwassen zenuwcellen. Recent onderzoek lijkt er verder op te wijzen dat deze jonge, meer ontvankelijke neuronen zeer geschikt zijn om geheugensporen vast te leggen (Leuner *et al.*, 2006). Dit hangt echter wel sterk af van het ontwikkelingsstadium van de nieuwgevormde cel. Een onvolwassen jonge zenuwcel is alleen in een specifieke fase van zijn ontwikkeling gevoelig voor signalen vanuit het netwerk en kan bijvoorbeeld alleen pas vanaf zijn 'neuronale puberteit' een rol spelen bij het opslaan van informatie.

Een ander interessant gegeven is dat niet alleen de geboorte van

...en meer informatie gegeven is aan meer aan te geven van cellen, maar ook de dood van deze nieuwgeboren cellen een functie heeft. Het actief in gang zetten van de dood van een neuron wordt sterk gereguleerd. Het proces heet *apoptose* ('zelfmoord') in tegenstelling tot *necrose*, wat dood van buitenaf betreft ('moord') (Lucassen *et al.*, 2006). Neuronen gaan niet zomaar in apoptose: dit gebeurt alleen als het een nut heeft. Een neuron wat in apoptose gaat, verstoort daarbij zijn omgeving niet en de cel ruimt zichzelf in stilte en zonder sporen, van binnen uit, netjes op. Een neuron kan in apoptose gaan als het te weinig signalen vanuit zijn omgeving ontvangt, of juist teveel. Door tijdens een leertaak apoptose te blokkeren zagen Franse onderzoekers dat proefdieren juist meer moeite hadden met een leertaak (Dupret *et al.*, 2007). Hieruit bleek dat het leervermogen in de hersenen niet alleen afhankelijk is van de aanmaak van nieuwe cellen, maar ook van de afbraak en dood van andere. Er wordt gespeculeerd dat dit proces een rol zou kunnen spelen in het opruimen en dus vergeten van niet relevante geheugensporen: tenslotte ook van belang bij leren (Leuner *et al.*, 2006).

Het proces van neurogenese betreft stamcellen die niet alleen gevonden worden in de hippocampus en de wanden van de voorste hersenholfte, maar ook uit andere hersengebieden en organen geïsoleerd kunnen worden. Neuronale stamcellen zijn bekend uit de tumorbiologie maar ook uit de allervroegste hersenontwikkeling. In de eerste dagen na de bevruchting wordt uit slechts enkele cellen uiteindelijk een heel embryo gevormd, inclusief hart, longen, huid, hersenen, etc. Deze allereerste cellen zijn de stamcellen waar alles mee begint en die alle informatie bij zich hebben om te kunnen delen en zich te ontwikkelen tot een grote diversiteit aan sterk gespecialiseerde cellen en weefsels. In diverse laboratoria wordt momenteel gepoogd te ontrafelen hoe die stamcellen zich nu kunnen specialiseren en welke omgevings- en specifieke groeifactoren daarbij bepalend zijn. Die kennis is nodig om de ontwikkeling van een stamcel tot bijvoorbeeld een bepaald type zenuwcel te kunnen sturen, en dan alleen op plekken waar ze echt nodig zijn en juist niet op locaties waar beschadigingen afwezig zijn. Op die manier hoopt men op termijn nieuwe therapieën voor eventuele 'hersenreparatie' te kunnen ontwikkelen.

Eén van de interessante aspecten van de stamcellen zoals die in de hippocampus worden gevonden, is dat ze morfologisch gezien veel overeenkomsten vertonen met een ander celtype dat in grote getale voorkomt in het volwassen brein, namelijk *gliacellen*. Gliacellen worden gezien als steuncellen, 'ondersteunend personeel', van de hersenen. Ze zorgen onder andere voor de elektrische geleiding van zenuwsignalen, de aanvoer van voedingsstoffen en afvoer van afvalstoffen en het aanvallen en verwijderen van indringers (virussen, bacteriën, schadelijke stoffen etc.). De rol van glia is lange tijd onderschat, maar recent onderzoek laat zien dat glia veel processen actief reguleren, gevoelig zijn voor stress en reageren op bijvoorbeeld behandeling met antidepressiva (Czeh *et al.*, 2006) en daardoor wellicht een veel meer directe rol spelen ook bij de functies van de zenuwcellen.

Sinds kort is ook duidelijk geworden dat neuronen en gliacellen

enkele keren is ook gevonden dat neuronen en gliacellen niet alleen uiterlijke overeenkomsten hebben, maar ook een gelijksoortige voorloper hebben. Deze voorlopers heten radiale glia cellen en die blijken in staat om door middel van een specifieke deling, uit glia cellen zelf nieuwe neuronen te kunnen vormen. Dit is een totaal nieuw inzicht in de controle van neurogenese. Daarbij komt nog dat gliacellen de lokale 'micro-omgeving' van neuronen en stamcellen vormen en daarmee de concentratie van verschillende signaalstoffen rondom een (delende) zenuwcel sterk kunnen beïnvloeden. Gliacellen zijn dan ook ideale kandidaatcellen voor een mogelijk belangrijke en waarschijnlijk zelfs actief regulerende rol bij adulte neurogenese.

De therapeutische (on)mogelijkheden en ethische bezwaren van stamcelonderzoek hebben veel in de publiciteit gestaan, alsmede hun mogelijke betrokkenheid bij diverse aandoeningen. Hoewel resultaten veelbelovend lijken, zal er eerst nog veel onderzoek gedaan moeten worden voordat we daadwerkelijk aan humane therapie kunnen denken. Eerst zullen we meer moeten begrijpen van de specifieke signalen en factoren die stamcellen sturen en hun delingsactiviteit controleren, welke ze tot de vorming van zenuwcel aanzetten (en hoe je die weer uit kunt zetten), welke rol ze in de hersenen spelen en of ze ook oorzakelijk bijdragen aan hippocampale aandoeningen zoals depressie, epilepsie en dementie (Thompson *et al.*, 2008). Daarbij is van belang te vermelden dat de hoeveelheid en rol van stamcellen in met name de hersenen van de mens nog grotendeels onbekend is, maar zeer waarschijnlijk in het volwassen brein zeer beperkt zal zijn. Het ligt echter in de lijn der verwachting dat het onderzoek naar neurogenese en stamcellen de komende jaren nog veel interessante resultaten op zowel het veld van leren en geheugen, als ook dat van ziektes als bij voorbeeld depressie, Parkinson en dementie zal opleveren.

#### Literatuurlijst

Czeh, B., Simon, M., Schmelting, B., Hiemke, C. en Fuchs, E., 'Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment', in: *Neuropsychopharmacology*, 31, 2006, pp. 1616-1626.

Dupret, D., Fabre, A., Döbrössy, M.D., Panatier, A., Rodríguez, J.J., Lamarque, S., Lemaire, V., Oliet, S.H., Piazza, P.V. en Abrous, D.N., 'Spatial learning depends on both the addition and removal of new hippocampal neurons', in: *PLoS Biology* 5, 8, 2007, pp. 1683-1694.

Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A.M., Nordborg, C., Peterson, D.A. en Gage, F.H., 'Neurogenesis in the adult human hippocampus', in: *Nature Medicine*, 4, 1998, pp. 1313-1317.

Fuchs, E. en Gould, E., 'Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications', in: *The European Journal of Neuroscience* 12, 7, 2000, pp. 2211-2214.

Kempermann, G., Kuhn, H.G., en Gage, F.H., 'More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment', in: *Nature* 386 1997 pp 493-495

Nature, 399, 1997, pp. 175-179.

Leuner, B., Gould, E. en Shors, T.J., 'Is there a link between adult neurogenesis and learning?', in: *Hippocampus* 16, 3, 2006, pp. 216-224.

Lucassen, P.J., Heine, V.M., Muller, M.B., van der Beek, E.M., Wiegant, V.M., De Kloet, E.R., Joels, M., Fuchs, E., Swaab, D.F. en Czeh, B., 'Stress, depression and hippocampal apoptosis', in: *CNS & neurological disorders drug targets*, 5, 2006, pp. 531-546.

Oomen, C.A., Mayer, J.L., De Kloet, E.R., Joels, M. en Lucassen, P.J., 'Brief treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone normalizes the reduction in neurogenesis after chronic stress', in: *The European Journal of Neuroscience* 26, 12, 2007, pp. 3395-3401.

Thompson, A., Boekhoorn, K., Van Dam, A.M. en Lucassen, P.J., 'Changes in adult neurogenesis in neurodegenerative diseases; cause or consequence?', in: *Genes, Brain & Behaviour*, 7, 2008, pp. 28-42.

Van Praag, H., Christie, B.R., Sejnowski, T.J. en Gage, F.H., 'Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice', in: *PNAS*, 96, 1999, pp. 13.427-13.431.