Downloaded from UvA-DARE, the institutional repository of the University of Amsterdam (UvA)
http://dare.uva.nl/document/216953

File ID	216953
Filename	Nederlandse samenvatting

SOURCE (OR PART OF THE FOLLOWING SOURCE):

Type	Dissertation
Title	Stress, emotional learning and AMPA receptors: from behavior to molecule
Author	M. Zhou
Faculty	Faculty of Science
Year	2011
Pages	200
ISBN	9789088912764

FULL BIBLIOGRAPHIC DETAILS:
http://dare.uva.nl/record/378088

Copyright

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 then for strictly personal, individual use.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (http://dare.uva.nl)

Nederlandse Samenvatting

In biologische systemen kan “stress” worden gedefinieerd als een conditie of toestand die het fysiologisch of gedragsmatig evenwicht van een individu dreigt te verstoren. In de praktijk komt het er op neer dat stress een situatie reflecteert die inherent is aan ons dagelijkse leven. Individuen zijn in staat om te reageren op situaties die voor stress zorgen waardoor ze zich fysiologisch en gedragsmatig kunnen aanpassen aan die gebeurtenissen. Het goed onthouden van een aantal aspecten van zo’n – potentieel bedreigende – stressvolle gebeurtenis is een belangrijk voorbeeld van adaptatie. Indien individuen zich niet goed kunnen aanpassen aan stressvolle situaties kan dat tot stress-gerelateerde aandoeningen leiden zoals post-traumatisch stress-syndroom (PTSS) waarbij informatie sterk wordt onthouden. Dit gaat gepaard met een sterke afname van kwaliteit van leven. Wanneer individuen langdurig aan stressvolle situaties worden blootgesteld kan dat zorgen voor juist een verminderd vermogen om informatie aan te leren en te onthouden

Tijdens en na blootstelling aan een stressvolle gebeurtenis worden verschillende neuropeptiden en hormonen, zoals corticosteroiden, afgegeven aan de circulatie. Deze hormonen en peptiden komen ook in de hersenen en helpen individuen om zich aan te kunnen passen aan die gebeurtenis. Corticosteroid-hormonen binden aan receptoren in de hersenen: de mineralocorticoid receptor (MR, hoge affiniteit voor corticosteroïden) en de glucocorticoid receptor (GR, lage affiniteit voor corticosteroïden). Deze hormonen – via hun receptoren – beïnvloeden verschillende cognitieve processen; MRs zijn betrokken bij de selectie van strategie; GRs zijn betrokken bij consolidatie van informatie en beïnvloeden ook het oproepen (retrieval) van informatie.

Over de rol van de MR bij leer- en geheugenprocessen is nog niet erg

veel bekend. Een van de vragen die in dit proefschrift is behandeld is wat de rol van MRs is bij het onthouden en oproepen van emotionele informatie. Om dat te onderzoeken hebben we (hoofdstuk 2) antagonisten van de MR en GR toegediend aan muizen, kort voordat deze dieren werden getraind in een emotionele leertaak (fear conditioning). We vonden dat blokkade van de GR zorgde voor een afname in het vasthouden van contextuele informatie. Daarnaast vonden we dat ook de MR een belangrijke rol speelt bij het onthouden van emotionele informatie: blokkeren van MRs zorgde ervoor dat contextuele informatie (veel) minder goed werd onthouden. Dit werd bevestigd door gebruik te maken van mutante muizen met een deletie van MRs.

Verschillende studies hebben aangetoond dat informatie labiel wordt (mogelijk om te moduleren) nadat deze wordt opgeroepen (retrieval / re-exposure). Dit betekent dat er een periode is waarin opgeslagen emotionele informatie kan worden beïnvloed. In hoofdstuk 2 hebben we gevonden dat emotionele informatie minder goed wordt onthouden indien MRs worden geblokkeerd voor en tijdens het aanleren van een emotionele leertaak. We hebben in hoofdstuk 3 onderzocht of emotionele informatie ook minder goed wordt onthouden indien MRs worden geblokkeerd voor en tijdens het oproepen van emotionele informatie. De MR-antagonist spironolactone werd toegediend voor het oproepen van emotionele contextuele informatie (3 minuten of 30 minuten). We vonden een significante afname in de expressie van angst 24 uur later wanneer dieren gedurende 3 minuten de tijd kregen om aangeleerde contextuele informatie op te halen. Een maand later was deze afname niet meer aanwezig. Deze afname was ook niet aanwezig: 1) indien dieren langer de tijd kregen (30 minuten) om contextuele emotionele informatie op te roepen, 2) voor informatie die betrekking had op associaties tussen een toon en foot shock. Deze studies laten zien dat de MR ook betrokken is bij het oproepen van contextuele emotionele informatie, maar dat blokkade van de MR niet in

staat is om het originele emotionele geheugenspoor “uit te wissen”. In de toekomst is het belangrijk om te onderzoeken of blokkade van GRs of MRs samen met GRs in staat is om de expressie van angst meer efficiënt te reduceren.

Er is nog weinig bekend over de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de effecten van stresshormonen op leer en geheugenprocessen. AMPA-type glutamaat receptoren zijn mogelijk een belangrijk substraat. Deze receptoren zijn betrokken bij de communicatie tussen hersencellen, veranderingen in communicatie tussen hersencellen en het vastleggen, onthouden en verminderen van emotionele informatie. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat corticosteroïden de AMPA receptor gemedieerde synaptische transmissie beïnvloeden. In dit proefschrift is verder onderzocht of AMPA receptoren worden beïnvloed tijdens emotionele leer- en geheugenprocessen en hoe stresshormonen de functie van AMPA receptoren beïnvloeden.

In hoofdstuk 4 hebben we de AMPA receptor gemedieerd synaptische transmissie en synaptische expressie van AMPA receptor subunits bestudeerd na het aanleren van een emotionele leertaak (fear conditioning).

We hebben gevonden dat de frequentie van de miniature excitatoire postsynaptische events (mEPSCs) sterk – maar tijdelijk – was toegenomen na de training. De amplitude van de mEPSCs was langdurig toegenomen. Daarnaast vonden we een significante toename in de synaptische expressie van de GluA2 AMPA receptor subunit. Deze resultaten komen overeen met wat andere studies hebben gerapporteerd in de amygdala en suggereren dat de functie van AMPA receptoren is veranderd tijdens en na het aanleren van emotionele informatie. Hoewel we dat niet hebben onderzocht, worden deze effecten mogelijk gemedieerd door corticosteroïden die worden afgegeven tijdens het aanleren van de emotionele leertaak.

Corticosteroïden beïnvloeden AMPA receptor gemedieerde synaptische transmissie, laterale diffusie en de synaptische en surface

expressie van AMPA receptoren. Het blijft echter onduidelijk op welke manier corticosteroïden de AMPA receptor expressie en functie beïnvloeden. Daarom hebben we bestudeerd of 1) de interactie tussen N-ethylmaleimide-sensitive factor (NSF) and GluA2 (deze interactie reguleert transport van AMPA receptoren) en 2) de PI3K-mTOR signalling route (speelt een belangrijke rol bij de translationele controle van scaffolding eiwitten en eiwitten die een rol spelen bij de verankering van AMPA receptoren in de synaps) betrokken zijn bij de effecten van corticosteroïden op de functie en expressie van AMPA receptoren (hoofdstuk 5). We hebben gevonden dat toediening van pep2m (een peptide dat de interactie tussen NSF en de intracellulaire C-terminus van GluA2 blokkeert) aan hippocampale cellen de toename in de amplitude van mEPSCs door corticosteroïden voorkomt. Zoals genoemd is de PI3K-mTOR route betrokken bij de translationele controle van synaptische plasticiteit en de synaptische expressie / insertie van AMPA receptoren tijdens LTP. Door toediening van verscheidene antagonisten konden we vaststellen dat de PI3K-mTOR route betrokken is bij de effecten van corticosteroïden op AMPA receptor gemedieerde synaptische transmissie en surface expressie. Aanvullende biochemische studies zijn nodig om de interactie tussen corticosteroïden en NSG/GluA2 alsmede corticosteroïden en PI3k/mTOR verder in kaart te brengen.

Corticosteroid hormonen werken samen met andere hormonen en neurotransmitters (zoals noradrenaline) en kunnen (samen) leer- en geheugenprocessen bevorderen. In hoofdstuk 6 hebben we onderzocht of corticosteroïden en noradrenaline ook samen de functie van AMPA receptoren beïnvloeden.

Dit hebben we onderzocht in hippocampale primaire cultures door hieraan corticosteroïden en isoproterenol (een beta-adrenerge receptor agonist) toe te dienen (alleen of samen). We hebben hier relatief snelle effecten (tot 15 minuten na toediening) bestudeerd. De resultaten laten zien

dat de fosforylering van de AMPA receptor subunit GluA1 (S845), surface expressie van GluA1 en GluA2 en frequentie van de mEPSCs was toegenomen na gecombineerde toediening van corticosteron en isoproterenol, terwijl deze stoffen alleen geen effect hadden. Deze bevindingen – samen met andere studies – suggereren dat de interactie tussen corticosteroïden en noradrenerge activiteit voor een snelle toename zorgt van AMPA receptor gemedieerde synaptische transmissie en de mogelijkheid om informatie op cellulair (synaptisch) nivo op te slaan bevordert. Deze studies tonen aan dat stress hormonen en neurotransmitters ook op moleculair nivo kunnen samenwerken om de aanpassing aan stressvolle situaties zo optimaal mogelijk te laten verlopen. Dit opent nieuwe paden om meer in detail te bestuderen hoe stresshormonen samenwerken en hoe ze moleculaire substraten die ten grondslag liggen aan leer- en geheugenprocessen beïnvloeden.

Samenvattend: Door gebruik te maken van verschillende benaderingen – fear conditioning, electrofysiologie, moleculaire technieken - is de rol van corticosteroid receptoren bij leer- en geheugenprocessen verder onderzocht en hebben we de rol van AMPA receptoren bij deze processen verder bestudeerd. We hebben aangetoond dat corticosteroïden via MRs de acquisitie, consolidatie en retrieval van informatie beïnvloeden. De nieuwe inzichten die door deze studies zijn verkregen kunnen mogelijk gebruikt worden om stress-gerelateerde aandoeningen zoals PTSS – waarbij angstige herinneringen aanwezig blijven – te behandelen. Op moleculair nivo hebben we gevonden dat AMPA worden beïnvloed door corticosteroiden. We hebben gevonden dat corticosteroïden deze receptoren beïnvloeden via NSF/GluA2 interactie en via de PI3K-mTOR route. Bovendien zijn corticosteroïden in staat om samen met andere neurotransmitter de functie van AMPA receptoren te beïnvloeden.