

VU Research Portal

Long-term consequences of nicotine exposure during adolescence: synaptic plasticity in rodent and human cortical neuronal networks

Goriounova, N.A.

2012

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Goriounova, N. A. (2012). *Long-term consequences of nicotine exposure during adolescence: synaptic plasticity in rodent and human cortical neuronal networks*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam]. Vrije Universiteit.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting

De prefrontale cortex (PFC), het hersengebied verantwoordelijk voor hogere cognitieve functies zoals plannen van gedrag, het richten van aandacht, werkgeheugen en zelfcontrole, komt als laatste tot volle ontwikkeling en is nog aan het reorganiseren tijdens adolescentie. Dat plaatst het adolescentie brein in een kwetsbare onevenwichtige toestand en maakt het extra vatbaar voor de invloed van psychoactieve stoffen zoals nicotine. In het prefrontale netwerk werkt nicotine op nicotine receptoren op verschillende typen cellen en daarmee moduleert het informatieverwerking op meerdere niveaus en heeft invloed op cognitieve functies. Onderzoek bij mensen toont aan dat roken tijdens adolescentie het risico verhoogt op het ontwikkelen van psychiatrische en cognitieve aandoeningen op latere leeftijd. Adolescentie rokers hebben ook meer last van aandachtstoornissen. Toch is het moeilijk om alleen op basis van mensenstudies oorzaak en gevolg van elkaar te onderscheiden en de lange termijn consequenties van roken op cognitie te bestuderen. De neurobiologische mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de lange termijn effecten van nicotine zijn nog steeds onbekend.

In mijn proefschrift stel ik de vraag wat de korte en lange termijn effecten zijn van nicotine blootstelling tijdens adolescentie op de functie van de prefrontale cortex en cognitief gedrag, en welke mechanismen hieraan ten grondslag liggen. Adolescent roken werd gemodelleerd in ratten door middel van nicotine injecties tijdens het ontwikkelingsperiode equivalent aan adolescentie in mensen. Op de eerste dag na de blootstelling werden de korte termijn effecten van nicotine bestudeerd, terwijl de lange termijn effecten van nicotine 5 weken later in volwassen dieren werden onderzocht. De functionele aanpassingen op synaptisch niveau veroorzaakt door nicotine staan centraal in mijn werk.

In hoofdstuk 2 heb ik een antwoord gezocht op de vraag of nicotine blootstelling tijdens adolescentie tot veranderingen in expressie van nicotine receptoren leidt en daarmee de functie van interneuronen in de PFC verandert. Adolescentie, maar niet adulte nicotine blootstelling resulteerde in de verhoging in expressie van hoge affiniteit nicotine receptor van $\alpha 4\beta 2$ subtype op de eerste dag na de blootstelling. Deze receptor is vooral gevonden op de cel lichamen en dendrieten van interneuronen en ik heb aangetoond dat nicotine modulatie van deze cellen ook verhoogd was.

In hoofdstuk 3 heb ik onderzocht welke lange termijn moleculaire en synaptische adaptaties in PFC gevolg zijn van nicotine blootstelling tijdens adolescentie. Gebaseerd op de iTRAQ proteomics screening van alle synaptische eiwitten in PFC, werden langdurige veranderingen in synaptische eiwitten getraceerd. Met name het eiwitniveau van inhibitoire mGluR2 autoreceptor was significant afgenomen 5 weken na nicotine blootstelling. In hoofdstuk 3 heb ik de functie van deze receptor op de pyramidaalcellen in laag 5 bestudeerd, waar deze receptoren zich bevinden en hoe ze synaptische transmissie moduleren. Ik heb aangetoond dat mGluR2-afhankelijke inhibitie van pyramidaalcellen in de PFC samen met korte termijn plasticiteit afnam, 5 weken na adolescentie nicotine blootstelling. Stimulering van deze receptor door intra-PFC infusie van mGluR2/3 agonist kon de nicotine-geïnduceerde langdurige aandoening van attentie terugdraaien. Daarmee kon mGluR2-afhankelijke inhibitie aangewezen worden als synaptisch mechanisme dat de effecten van nicotine blootstelling tijdens adolescentie veroorzaakt en leidt tot gereduceerde synaptische informatie filtering en attentie gedrag.

In hoofdstuk 4 heb ik onderzocht hoe nicotine tijdens adolescentie een langdurige impact kan hebben op complexe informatie verwerking in PFC zoals spike-timing afhankelijke plasticiteit. Ik heb aangetoond dat volwassen proefdieren meer spike-timing afhankelijke potentiatie hebben als gevolg van nicotine blootstelling tijdens adolescentie. Verder bouwend op hoofdstuk 3, stel ik voor dat gereduceerde mGluR2 signalling het prefrontale netwerk dis-inhibeert en verantwoordelijk is voor dit effect.

Ten slotte heb ik in hoofdstuk 5 geprobeerd mijn bevindingen aan synaptische plasticiteit in de cortex van een rat te vergelijken met de manier waarop menselijke synapsen informatie verwerken. Daarbij heb ik nadruk gelegd op de relevantie van proefdier onderzoek voor het begrijpen van de functie van mensengebrein.

Dit is de eerste poging op het gebied van neurowetenschappen om mechanismen en regels van spike-timing afhankelijke plasticiteit in mensen corticale synapsen te bestuderen. Hiertoe hebben wij neocorticaal hersenweefsel gebruikt dat uit de hersenen van epilepsie patiënten is verwijderd tijdens chirurgische behandeling. Hoewel de menselijke synapsen unieke eigenschappen bezitten, delen de synapsen van mens en rat dezelfde basale mechanismen van plasticiteit.

De resultaten van mijn werk bieden meer inzicht in langdurige functionele adaptaties op het niveau van informatie verwerking in prefrontale netwerken die veroorzaakt zijn door nicotine blootstelling tijdens adolescentie. Ik sluit mijn proefschrift af met een algemene discussie in hoofdstuk 6, waarin ik beweer dat langdurige effecten van nicotine compensatoire adaptaties zijn die de aanvankelijke effecten van nicotine op adolescentie PFC functie tegengaan. Ik beargumenteer dat als tijdens adolescentie nog het plastische en reorganiserende PFC netwerk herhaaldelijk blootgesteld wordt aan nicotine, het netwerk zal responderen met compensatoire adaptaties die tegenovergesteld zijn aan de onmiddellijke inhiberende effecten van nicotine. De kern van deze adaptaties is de initiële toename en uiteindelijke afname van mGluR2 signalling met diepgaande functionele gevolgen: het leidt tot algemene disinhibitie van het netwerk en daarmee verandert het de manier waarop informatie wordt verwerkt en die uiteindelijk leiden tot verminderd cognitief functioneren.

Hoewel mijn onderzoek is gedaan aan knaagdieren, zijn deze resultaten zeer relevant voor de menselijke situatie. Ondanks het kleine volume van het rattenbrein, zijn de belangrijkste hersengebieden zoals de PFC en zijn verbindingen vergelijkbaar aan de menselijke hersenen. Zoals ik in hoofdstuk 5 laat zien, volgen zelfs op het niveau van complexe informatie verwerking de synapsen van een rat gelijksoortige regels en hebben bijna identieke passieve en actieve eigenschappen. Daarom kan het roken tijdens adolescentie leiden tot dezelfde adaptaties in netwerk functie van de menselijke PFC en daarmee tot attentie stoornissen zoals het in rat gebeurt. Het is belangrijk te realiseren dat blootstelling aan nicotine tijdens adolescentie permanente sporen achter laat, ook na het stoppen met roken.

Het is daarom van cruciaal belang tieners (en hun ouders) voor te lichten over de levenslange consequenties en de prijs die betaald wordt door roken of experimenteren met sigaretten tijdens deze kritieke ontwikkelingsperiode. De beste manier om nicotine schade te ontlopen is om het roken helemaal te vermijden.