



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Glucocorticoid signaling in a rat model of post-traumatic stress disorder

Ding, J.

Citation

Ding, J. (2024, June 27). *Glucocorticoid signaling in a rat model of post-traumatic stress disorder*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3765405>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3765405>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

Posttraumatische stress stoornis (PTSS) is een psychiatrische ziekte die kan optreden na blootstelling aan psychisch trauma. Kenmerkende aspecten van PTSS zijn gedragsveranderingen als gevolg van verstoorde emotieregulatie, inclusief verhoogde *arousal* en angst. PTSS kan ook gevolgen hebben voor de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HBB) as, de niveaus van de stress-gerelateerde glucocorticoïde hormonen, en voor de activiteit van hersengebieden zoals de hippocampus en de amygdala. Een van de meest gerapporteerde biologische bevindingen in PTSS is het optreden van hypergevoeligheid van de glucocorticoïde receptor (GR) bij het proces van negatieve terugkoppeling binnen de HBB-as. Ofwel: blootstelling van het dier aan glucocorticoïde stresshormonen heeft meer effect in PTSS dan in gezonde mensen. Het is niet bekend of deze verhoogde gevoeligheid van de GR op meerdere plekken in het brein optreedt. In dit proefschrift bestudeerden we de GR in het brein van mannelijke ratten die blootgesteld werden aan het *single prolonged stress* model (SPS), dat aspecten van PTSS modelleert. Geïnspireerd op bevindingen in andere diermodellen voor stress, toetsten we in hoeverre een antagonist van de GR, RU486, in staat was om de gevolgen van blootstelling aan de SPS-procedure kon tegengaan. We toetsten ook de hypothese dat de gevoeligheid van de GR in meerdere hersengebieden veranderde na SPS. Daarnaast keken we in meer detail naar cellulaire veranderingen in de amygdala van ratten na SPS.

In **hoofdstuk 2** beschrijven we de effecten van behandeling met de GR antagonist, een week na SPS, gedurende 3 dagen. We evalueerden de effecten van deze behandeling twee weken na SPS. We zagen een heel aantal effecten van SPS op gedragsmaten voor angst, op de HBB-as, en op genexpressie in meerdere hersengebieden. RU486 verminderde angstgedrag, onafhankelijk van blootstelling aan SPS. RU486 had effecten op genexpressie in de hersenen, soms afhankelijk maar soms ook onafhankelijk van eerdere SPS. Een aantal veranderingen die optraden na SPS werden genormaliseerd door RU486. Dit geeft aan dat RU486 mogelijk nut kan hebben bij de behandeling van PTSS, of andere psychopathologieën die door stress veroorzaakt of verergerd worden.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we een eerdere, maar kortere studie. Omdat in veel van het eerdere onderzoek het effect van SPS al 1 week na de stressor bestudeerd werd, startten we de behandeling met RU486 3 dagen na de SPS-procedure, en keken we 8 dagen na SPS naar de effecten van de behandeling. We vergeleken de uitkomsten met het eerdere experiment, beschreven in hoofdstuk 2, waarbij de interventie na 7 dagen plaatsvond en we na 2 weken naar gedrag en genexpressie keken. We zagen ook hier dat de behandeling met de GR antagonist RU486 effecten had in interactie met blootstelling aan stress, en dat RU486 een aantal van de gevolgen van stress kon normaliseren. Echter, er waren behoorlijk veel verschillen tussen de kortere en langere proef, zowel wat betreft de effecten SPS en de effecten van RU486. Het is daarmee niet eenvoudig om de effecten dit diermodel te vertalen naar (fases van) de ziekte PTSS.

In het werk beschreven in **hoofdstuk 4**, toetsten we de hypothese dat er niet alleen hogere gevoeligheid van de GR is bij negatieve terugkoppeling binnen de HHB-as, maar ook op meerdere plekken in het brein. We zagen dat het bekende GR target gen FKBP5 op een heel vroeg moment na hormoonbehandeling reageerde in SPS ratten, maar niet in dieren uit de controlegroep. Blijkbaar leidde de SPS-procedure tot meer uitgesproken, of 'geprimeerde' effecten via GR. We zagen ook in deze studie dat de reactie van de HHB-as op matig sterke stressoren verhoogd was in dieren die eerder aan SPS blootgesteld waren. De verhoogde GR-gevoeligheid die we zagen, is mogelijk een van de redenen dat antagonisme van de GR werkzaam kan zijn, vele dagen na blootstelling aan het SPS-protocol.

In **hoofdstuk 5**, beschrijven we metingen aan de intracellulaire signaaltransductie van o.a. β -arrestin-2 en PDE-4 signaleringspaden, in relatie tot de sterkte van angstherinneringen bij de rat. Dit deden we in de amygdala van dieren die blootgesteld werden aan het SPS-protocol. We zagen dat SPS leidde tot een versterkt angstgeheugen bij een klassiek conditioneringsexperiment. We zagen veranderingen in β -arrestin-2 en PDE-4 die geassocieerd waren met deze versterkte angstconditionering. Via een uiteindelijke versterking

van het cAMP-PKA-CREB pathway, zouden deze effecten op geheugenvorming en angst relevant kunnen zijn voor de ontwikkeling van PTSS.