

Nederlandse samenvatting

7

Voor de ontwikkeling en het goed functioneren van het visuele systeem na de geboorte is normale visuele ervaring essentieel. Deze visuele ervaring tijdens de ontwikkeling bepaalt hoe zenuwcellen (ook wel neuronen genoemd) in de visuele schors op latere leeftijd reageren op visuele stimuli. Dit wordt duidelijk wanneer we zien wat er gebeurt wanneer één van beide ogen dicht wordt gemaakt en zodoende visuele input via één van beide ogen is geblokkeerd (dit wordt ook wel monoculaire deprivatie genoemd).

Monoculaire deprivatie verandert de mate waarin neuronen in de visuele schors reageren op informatie die binnenkomt vanuit het gedepriveerde oog. Ook zorgt het ervoor dat de visus in dat oog verminderd wordt. Deze functionele veranderingen gaan gepaard met structurele veranderingen. Zo resulteert het in reorganisatie van neurieten, de uitlopers van zenuwcellen. Daarnaast verandert het ook de turnover van dendritische spines, kleine uitstulpsels op neurieten waar zich vaak synapsen op bevinden. Het is daarom aannemelijk dat eiwitten die betrokken zijn bij het reguleren van de morfologie van neuronen ook een rol spelen in visuele plasticiteit.

Een voorbeeld van een eiwit waarvan bekend is dat het de morfologie van neuronale dendrieten en het leervermogen sterk kan beïnvloeden is de receptor Notch1, die zich bevindt in het neuronale celmembraan. In **hoofdstuk 2** beschrijven we onze studie naar de rol van Notch1 signalering in plasticiteit in de visuele schors van de muis. In deze studie maken we gebruik van transgene muizen die na de geboorte actief Notch1 tot expressie brengen in corticale pyramidaalneuronen. We tonen aan dat neuronale Notch1 signalering de dichtheid van dendritische spines en filopodia op cel-autonome wijze vermindert. Tevens vermindert het de mate waarin langetermijn potentiatie (LTP) kan worden opgewekt in de visuele schors. Deze effecten van Notch1 activiteit hebben gevolgen voor de mate waarin de visuele schors na monoculaire deprivatie reageert op met name visuele stimuli met hoge spatiële frequenties. Dit zorgt ervoor dat het effect van monoculaire deprivatie op de visus versterkt wordt.

Na het vaststellen van de effecten van Notch activiteit in pyramidaalneuronen op corticale plasticiteit, willen we de moleculaire processen in kaart brengen die zich stroomafwaarts van Notch activatie afspelen in corticale pyramidaalneuronen. Zo kunnen we mogelijke mediators van deze effecten identificeren. Omdat Notch functioneert als een regulator van genexpressie hebben we microarray experimenten uitgevoerd op de cerebrale schors van transgene muizen die actief Notch1 tot expressie brengen in alle corticale pyramidaalneuronen. In **hoofdstuk 3** vergelijken

we de genexpressie in deze dieren met die in controlemuizen uit hetzelfde nest, en screenen op deze manier voor target genen stroomafwaarts van Notch signalering. In deze dieren beïnvloedt neuronale Notch1 signalering met name de expressie van genen die betrokken zijn bij transcriptie evenals signaaltransductie door de Ras/MAPK pathway. Daarnaast identificeren we een negatief feedback mechanisme waarin het histon deacetylase HDAC4 een rol speelt, Dit feedback mechanisme heeft een remmende werking op Notch1-gemedieerde transcriptie.

Visuele plasticiteit is verhoogd tijdens de kritische periode, wat ons in staat stelt om kennis en vaardigheden op te doen waar we de rest van ons leven de vruchten van plukken. De moleculaire veranderingen die plaatsvinden op het niveau van de synaps, de plek waar zenuwcellen contact met elkaar maken, zijn essentieel voor de blijvende veranderingen in neuronale connectiviteit en plasticiteit. Om inzicht te verkrijgen in de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan visuele plasticiteit, zijn het afgelopen decenium genetische screens uitgevoerd. Hierin zijn expressiepatronen van duizenden genen geanalyseerd onder experimentele omstandigheden gekenmerkt door hoge of juist lage plasticiteit. Studies waarin naar eiwitten is gekeken in plaats van naar genen zijn zeldzaam, en hetzelfde kan gezegd worden over studies die zich hebben geconcentreerd op de synaps, de plaats waar de moleculaire handtekening van synaptische plasticiteit verwacht mag worden. In **hoofdstuk 4** beschrijven we ons onderzoek naar de expressie van synaptische eiwitten onder verschillende plasticiteit-modulerende experimentele omstandigheden. We vergelijken de synaptische expressie van eiwitten in dieren tijdens de piek van de kritische periode (P30), in dieren van dezelfde leeftijd die vier dagen lang monoclair gedepriveerd waren vanaf P26 (P30-MD), in dieren waarin de kritische periode was geëindigd (P46) en in dieren van diezelfde leeftijd die in het donker waren geboren en opgegroeid (P46-DR). In deze vier groepen karakteriseren we de synaptische expressie van eiwitten door middel van een iTRAQ proteomics benadering gebaseerd op sequentiële vloeistofchromatografie en tandem massaspectrometrie. We laten zien dat inductie van plasticiteit in de visuele schors door middel van monoclair deprivatie tijdens de kritische periode resulteert in verhoogde expressieniveaus van kinases en eiwitten die een regulerende rol spelen bij het actine-cytoskelet en bij endocytose. Het einde van de kritische periode gaat gepaard met verhoogde expressie van eiwitten die betrokken zijn bij de afgifte van neurotransmitterblaasjes en de tubuline- en septinecytoskeletonten, en met verlaagde niveaus van eiwitten die het actine cytoskelet reguleren. Dit is in overeenstemming met een verhoogde stabi-

liteit en efficiëntie van de synapsen, kenmerkend voor een meer volwassen visuele schors waarin de kritische periode geëindigd is. Een aantal van deze veranderingen kan worden voorkomen door de muizen in het donker op te laten groeien, dit is een proces waarvan bekend is dat het de visuele schors plastisch houdt. Opgroeien in het donker leidt tevens tot verhoogde niveaus van G-eiwitten en proteïne kinase A subunits. We kunnen hieruit opmaken dat opgroeien in het donker niet simpelweg resulteert in vertraagde corticale maturatie maar dat het ook specifieke signaalcascades kan activeren die verhoogde plasticiteit van de visuele schors tot gevolg hebben. Een interessante bevinding is de identificatie van vele eiwitten waarvan de synaptische expressie afhankelijk is van leeftijd en visuele input en die een rol spelen bij Walleriaanse axon degeneratie. We laten zien dat in mutante muizen waarin Walleriaanse degeneratie vertraagd is, visuele plasticiteit sterk is verminderd.

Tot slot worden in **hoofdstuk 5** de resultaten van het onderzoek uit dit proefschrift bediscussieerd, en geplaatst binnen de huidige kennis.