

Νευροανατομία του στρες (γλυκοκορτικοειδή)



“Cortical Columns”
By Greg Dunn | 2014

ΣΤΡΕΣ: κάθε διαταραχή της ομοιόστασης

ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΟ ΣΤΡΕΣ: Η προσαρμοστικότητα σε κάθε διαταραχή της ομοιόστασης



δηλ. η ορχηστρωμένη απόκριση του νευρικού και ορμονικού συστήματος στο διαρκώς μεταβαλλόμενο φυσικό και κοινωνικό περιβάλλον ώστε να διατηρηθεί η ομοιόσταση

A. Φυσιολογικό (κρύο, ζέστη, τραυματισμός)

B. Ψυχολογικό (φόβος, θυμός, έκπληξη)

Η απόκριση στο στρες



Στάδιο 2

Ο εγκέφαλος επεξεργάζεται τα ερεθίσματα και τα αξιολογεί είτε ως απειλή είτε ως μη-απειλή



Στάδιο 3

Το σώμα ενεργοποιείται ή μένει σε εγρήγορση μέχρι να περάσει η απειλή



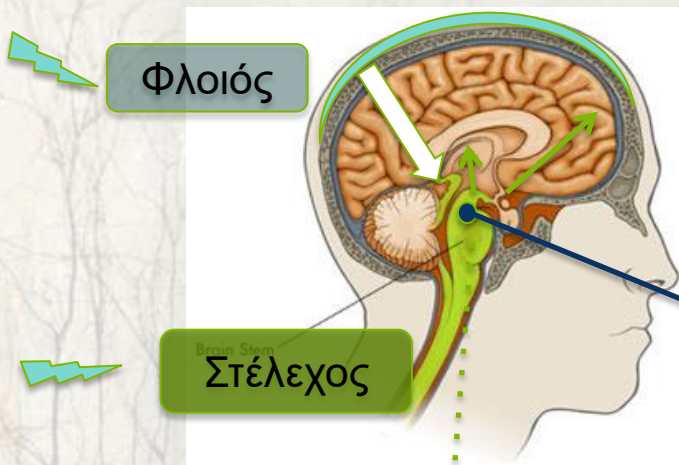
Στάδιο 4

Όταν η απειλή περάσει, το σώμα ΔΕΝ επιστρέφει στην ομοιόσταση: παθολογικές καταστάσεις

Ευεπίπλαβες (καλό) / κακό

Ανατομία της απόκρισης στο στρες 1- Αδρενεργικό σύστημα: LC-NE system (Γρήγορη με παροδικά αποτελέσματα)

Ψυχολογικό στρες
(π.χ. φόβος, θόρυβος, αναλαμπές)
Top down

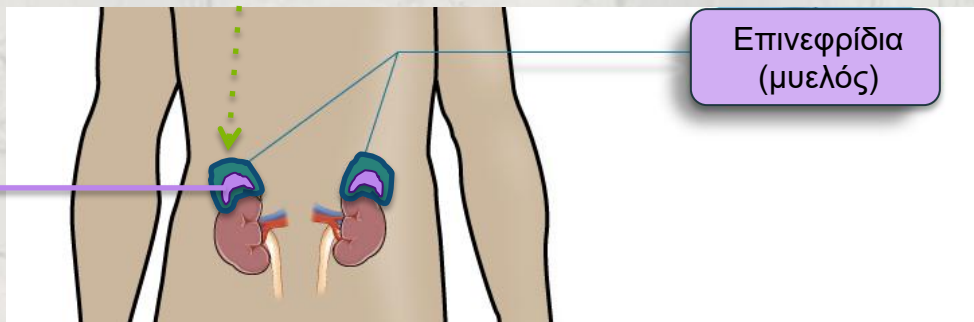


LC-locus coeruleus (υπομέλανας τόπος):
20,000 νευρώνες
που παράγουν NE
(Ντοπαμίνη - α-υδροξυλάση ντοπαμίνης → NE)

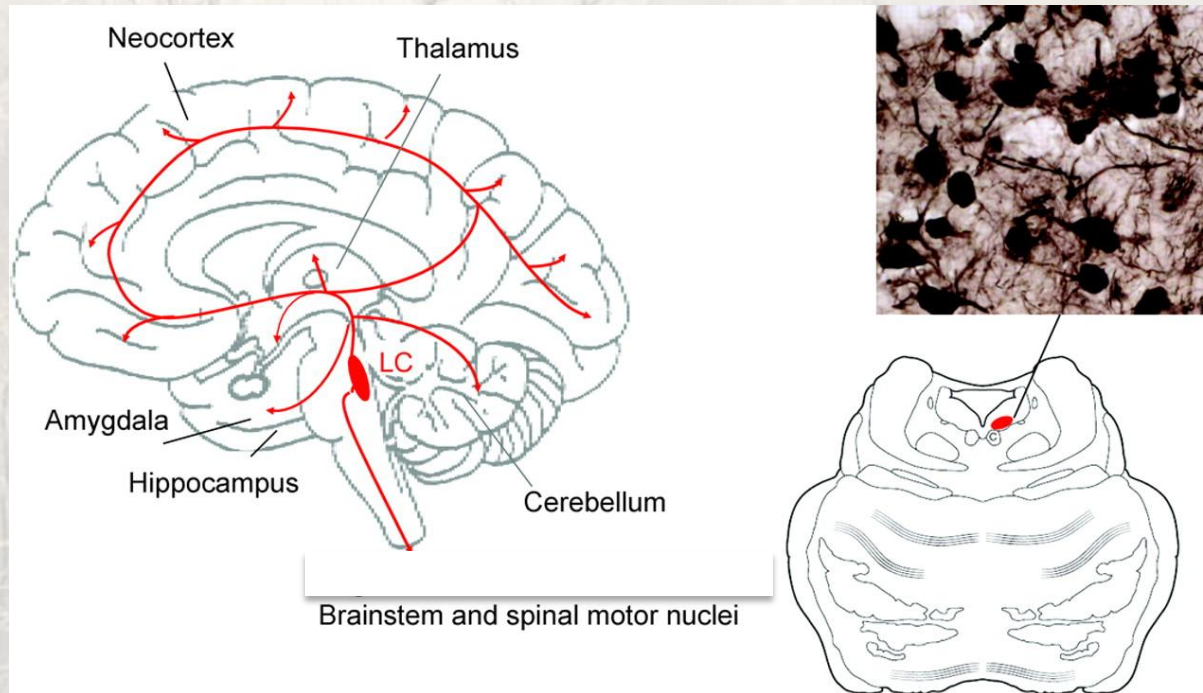
Φυσιολογικό στρες
(π.χ. υπογλυκαιμία, υποξία)
Bottom up

Νευρώνες
του Συμπαθητικού ΝΣ

Επινεφρίνη (αδρεναλίνη)
+
Νορεπινεφρίνη (νοραδρεναλίνη)



Ανατομία της απόκρισης στο στρες 1- Αδρενεργικό σύστημα: LC-NE system (Γρήγορη με παροδικά αποτελέσματα)



LC-locus coeruleus:
20,000 νευρώνες
που παράγουν NE
(Ντοπαμίνη - β-υδροξυλάση ντοπαμίνης → NE)

Adapted from Andreasen NC, 1984

Δέχεται αισθητήριες πληροφορίες από :

- Το δικτυωτό σχηματισμό του στελέχους
- προμετωπιαίο φλοιό
- αμυγδαλή
- Υπόθαλαμο (PVN-CRH)



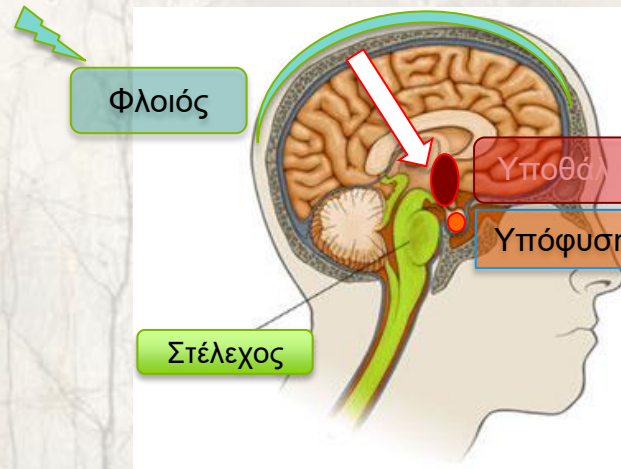
Προβολές των νευρώνων του LC σε:

- όλο το φλοιό
- όλο το μεταιχμιακό σύστημα (ιππόκαμπος, θάλαμος)
- στέλεχος, νωτιαίος μυελός
- Μυελό επινεφριδίων

Ανατομία της απόκρισης στο στρες 2- Αξονας του στρες ΥΓΕ (HPA axis) (πιο αργή με πιο διαρκή αποτελέσματα)

Ψυχολογικό στρες
(π.χ. φόβος, απειλή)

Top down



PVN:
Νευρώνες που παράγουν CRH

CRH (CRF)

Πυλαίο
τριχοειδές πλέγμα
της υπόφυσης

ACTH

(αδρενοκορτικοτροπίνη)

ACTH

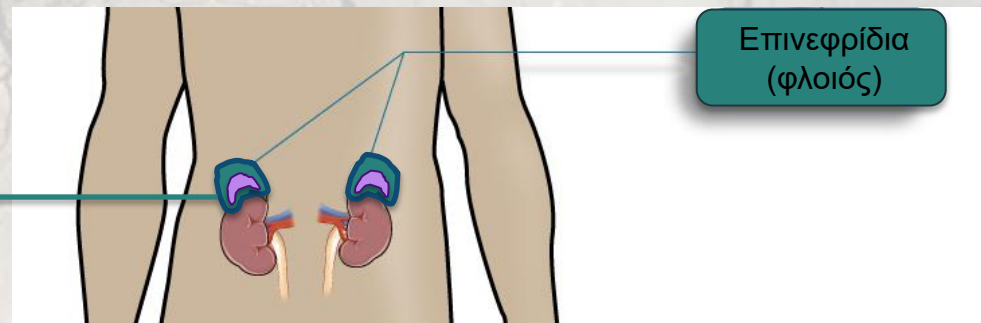


Συστημική κυκλοφορία

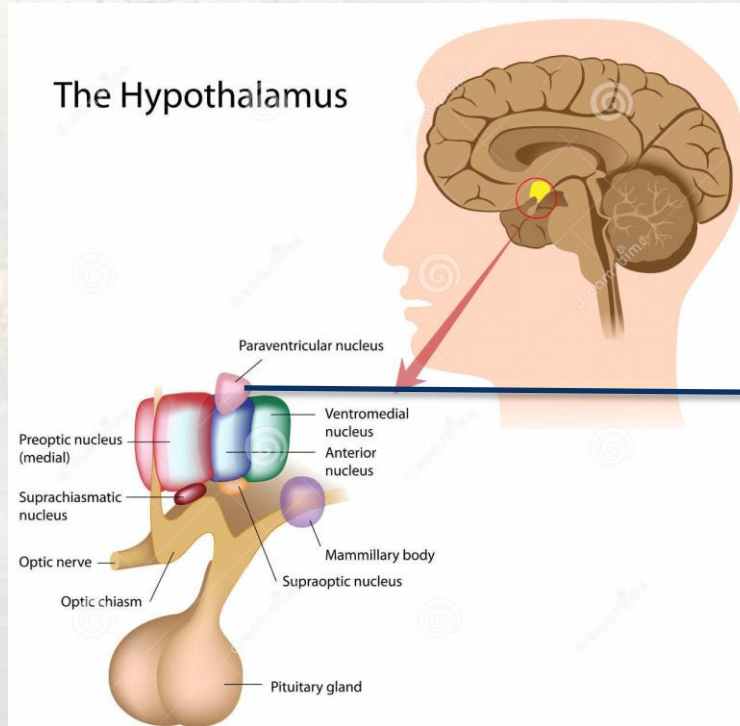
Πολλά όργανα-στόχοι



Κορτικοστεροειδή
(κορτιζόλη)



Ανατομία της απόκρισης στο στρες 2- HPA axis



PVN-νευρώνες
που παράγουν CRH

Δέχεται αισθητήριες πληροφορίες από :

- αμυγδαλή
- Πλευρικό Υπόθαλαμο (που δέχονται προβολές από τον ιππόκαμπο και τις ανώτερες περιοχές του φλοιού)

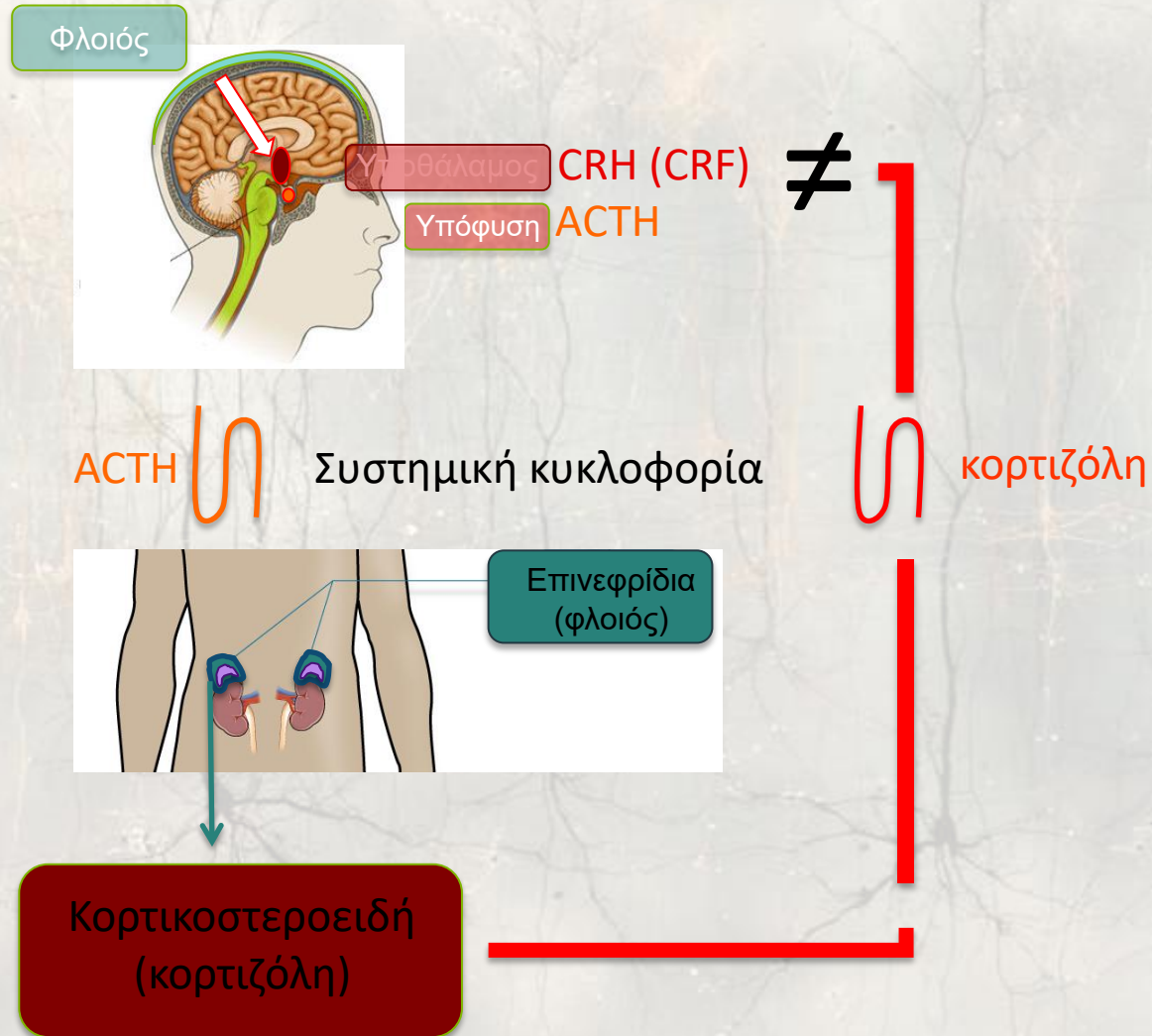
→ **CRH** →

Προβολές των CRH-νευρώνων σε:

- Πυλαίο τριχοειδές πλέγμα της υπόφυσης
- Locus coeruleus
- Στέλεχος (γάγγλια του αυτόνομου ΝΣ)

Ρύθμιση της απόκρισης στο στρες 2

Αρνητική ανατροφοδότηση στους νευρώνες υποθαλάμου → Άρση της έκλυσης CRH



Οι υποδοχείς των κορτικοστεροειδών

Mineralocorticoid receptor (MR)

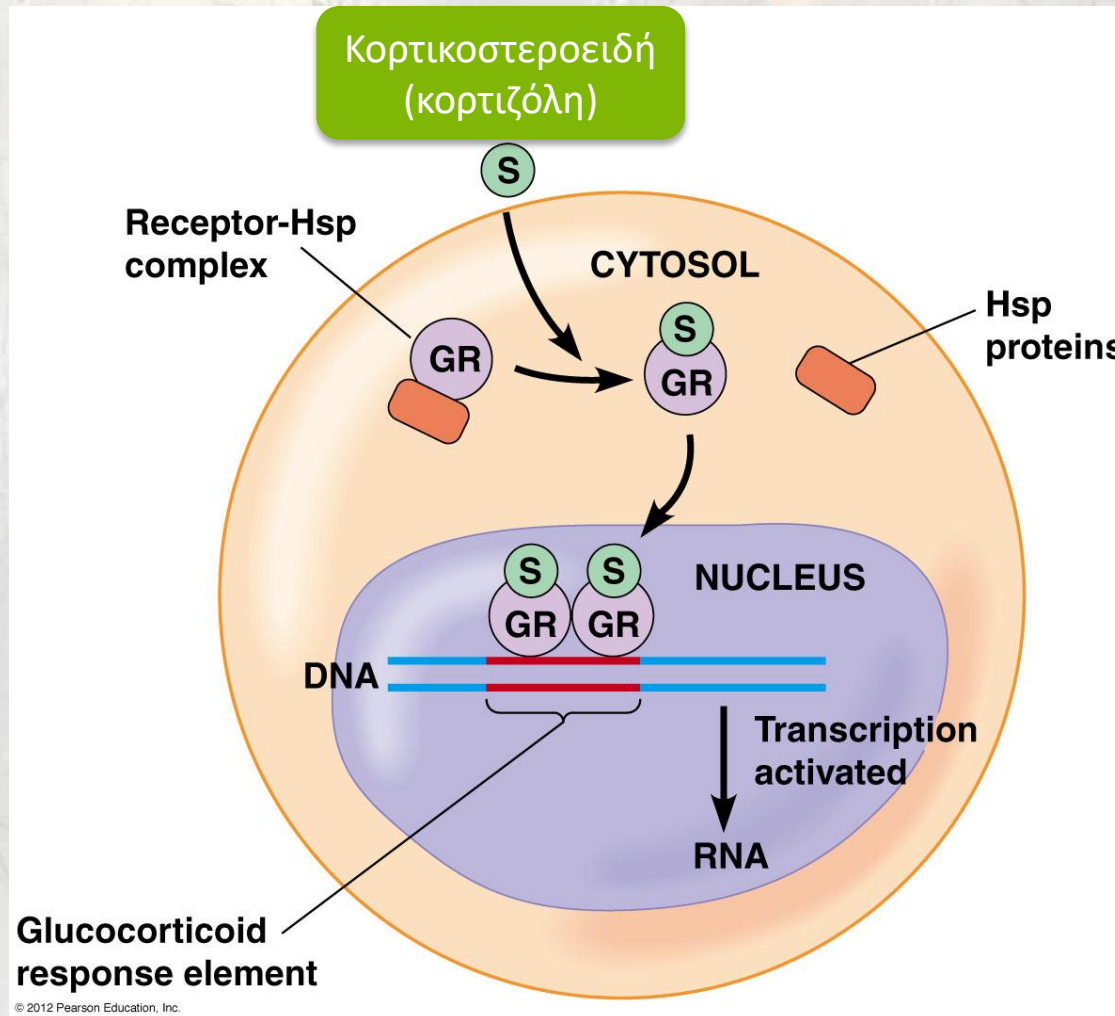
- Οι MRs δεσμεύουν την κορτιζόλη όταν αυτή βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα (μεγάλη συγγένεια)
- Οι MRs δρουν κυρίως στο γονιδίωμα
(*de Kloet et al., 2005*).
-
- Έχουν όμως και γρήγορη μη γενωμική δράση. Έτσι παίζουν σημαντικό ρόλο στην αρχική φάση της απόκρισης στο στρες.
(*Karst et al., 2005*)

Glucocorticoid receptor (GR)

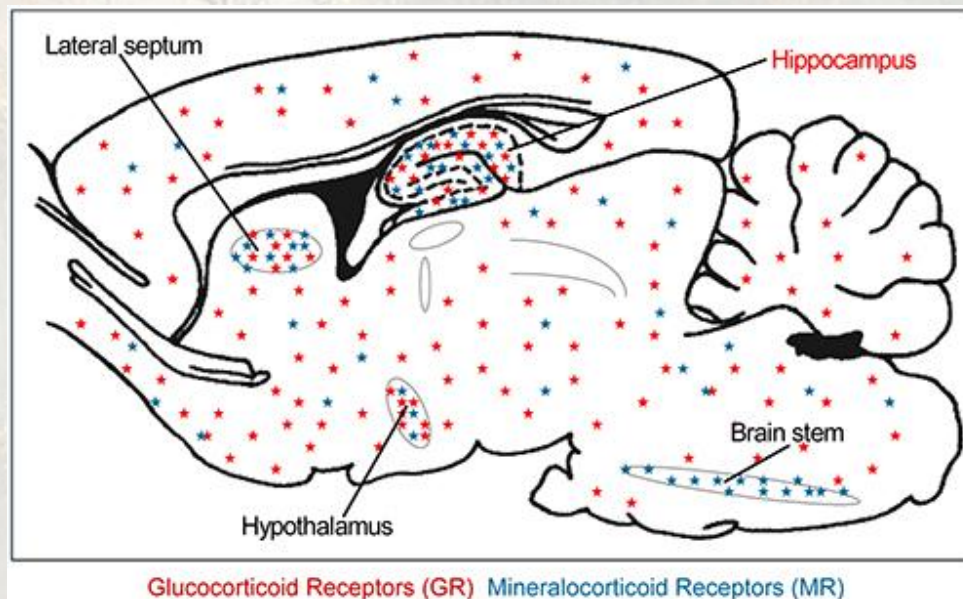
- Οι GRs έχουν 10-φορές χαμηλότερη συγγένεια από τους MRs
- Οι GRs ενεργοποιούνται όταν τα επίπεδα της ορμόνης ανέβουν πολύ (μετά το στρες)
- Με αργό ρυθμό ασκούν γενωμική δράση
(*de Kloet et al., 2005 ; Joëls et al., 2006*).

Κορτικοστεροειδή και υποδοχείς

(μηχανισμός δράσης I)



Τόσο οι **MRs** όσο και οι **GRs** εντοπίζονται σε περιοχές σημαντικές για τη **μνήμη**
(ιππόκαμπος, αμυγδαλή και προμετωπιαίος φλοιός)



De Kloet review in trends in Neurosciences, 1999

Οι δράσεις των κορτικοστεροειδών στο ΝΣ

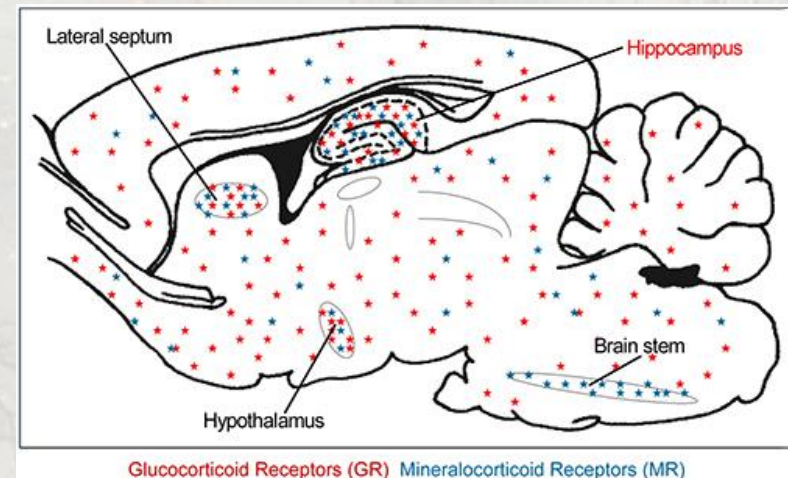
Η κορτιζόλη διαπερνά τον εγκεφαλονωτιαίο φραγμό

- Παρατεταμένη δράση καταστρέφει τα κύτταρα του ιπποκάμπου και **εμποδίζει την πρόσβαση σε αποθηκευμένες μνήμες.**
- Υψηλά επίπεδα οδηγούν σε κατάθλιψη, αγχώδεις διαταραχές, διαταραχές στον ύπνο και ψυχολογικό στρες.

• Επηρεάζουν :

- τη νευροδιαβίβαση
- την ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα
- τον μεταβολισμό και δομή του κυττάρου

- νευρογένεση





Santiago Ramón y Cajal (Nobel prize 1906)

The DOGMA:

***“ In adult center, the nerve paths are something fixed and immutable:
Everything may die, nothing may be generated”***

Adult Neurogenesis

Constant generation of new functional neurons in the adult brain



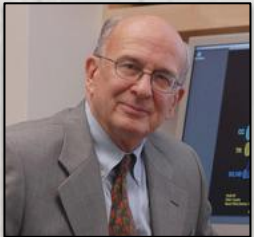
Altman J -"Are new neurons formed in the brains of adult mammals?" **Science**. Mar 30; 135(3509): 1127-8. **1962**

20 years gap

M.S. Kaplan , & J.W. Hinds. Neurogenesis in the adult rat: Electron microscopic analysis of light radioautographs. **Science**. 197, 1092–1094. **1977**

10 years gap

(because of Pasko Rakic)



“Those cells may look like neurons in New Mexico, but they don’t in New Haven.”



Adult Neurogenesis

Constant generation of new functional neurons in the adult brain



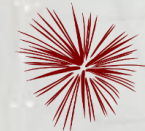
Kuhn HG, Dickinson-Anson H, and **Gage FH** - "Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor population" **Journal of Neuroscience**; 16(6): 2027-2033; 1996

Kempermann G, Kuhn HG, and **Gage FH** - "More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment" **Nature**; 386(6624): 493-495; 1997



Elizabeth Gould, Alison J. Reeves, Michael S. A. Graziano, Charles G. Gross - "Neurogenesis in the Neocortex of Adult Primates" **Science**; Vol. 286. no. 5439, pp. 548 - 521:5 October 1999

Explosion in the field of "adult neurogenesis"

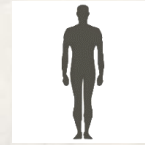
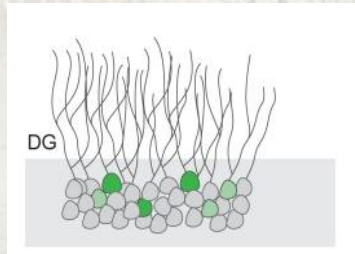
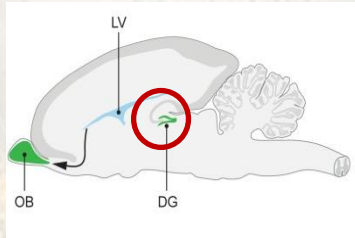


Celebrating 50 years of Adult Neurogenesis in "Adult Neurogenesis" Meeting, Dresden, 8 May 2015
Photo (right): Prof. Gerd Kempermann

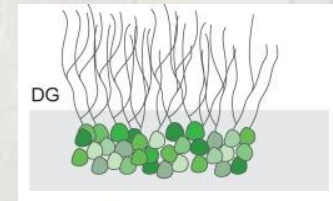
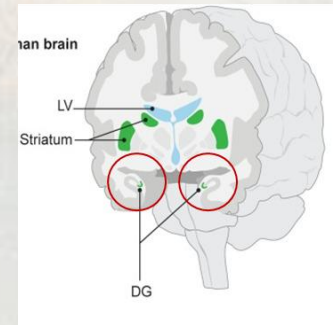
Ενήλικη Νευρογένεση



Τρωκτικά



Άνθρωπος



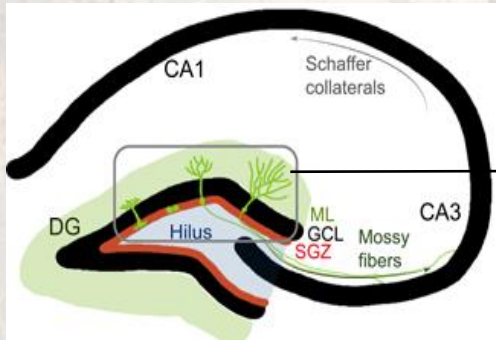
Νευρογένεση στον Ιππόκαμπο

- Εξελικτικά συντηρημένη στον άνθρωπο
- Συνδέεται με σημαντικές γνωσιακές λειτουργίες (μνήμη, μάθηση)

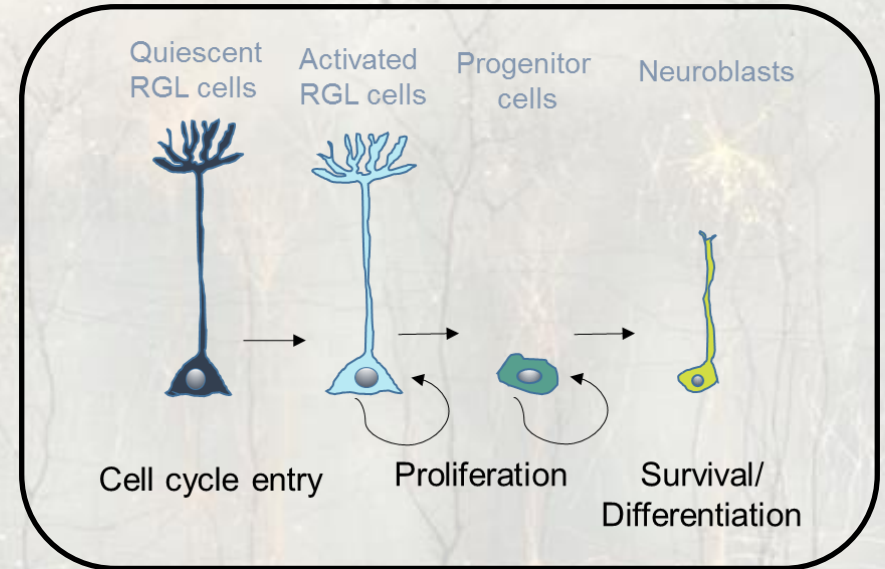


Adult Hippocampal Neural Stem Cells (aNSCs)

hippocampus



K. Valodaria and S. Jessberger, 2013



Regulation of Adult Neurogenesis

- The neurogenic niche creates a strictly controlled microenvironment.
- The components of the niche change by physiological stimuli:



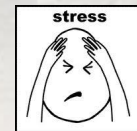
enriched environment



voluntary physical activity



psychological stress:
stress hormones



CRH: The Major Mediator of Stress Response

Το CRH στον εγκέφαλο:



Συνθήκες στρες

- Συστημική δράση:

Υποθάλαμος-άξονας στρες.

- Παρατεταμένη έκλυση:
κατάθλιψη

- Τοπική δράση:

έκλυση από τον ιππόκαμπο προκαλεί

δυσλειτουργία στη μνήμη



Φυσιολογικές συνθήκες

- Τοπική δράση:

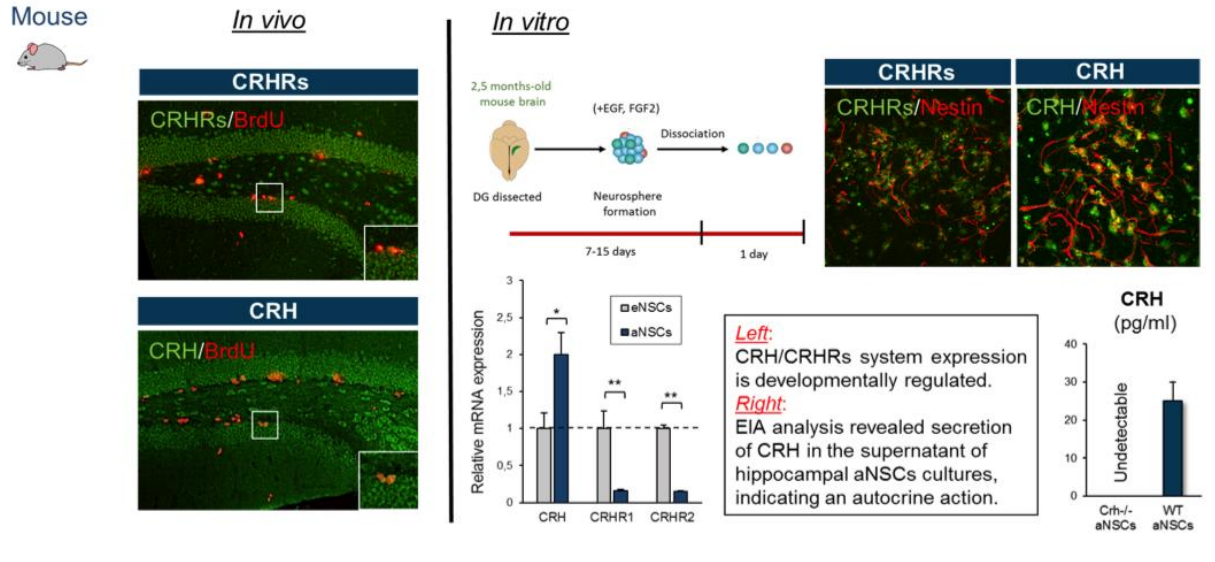
Εξαρτάται από τον κυτταρικό τύπο.

- + Κατά την ανάπτυξη: επιβίωση των εμβρυϊκών NSCs :
(*Y. Koutmani et al., Mol. Psychi. 2013*)

Η δράση του CRH στα «ενήλικα»
NSCs ?

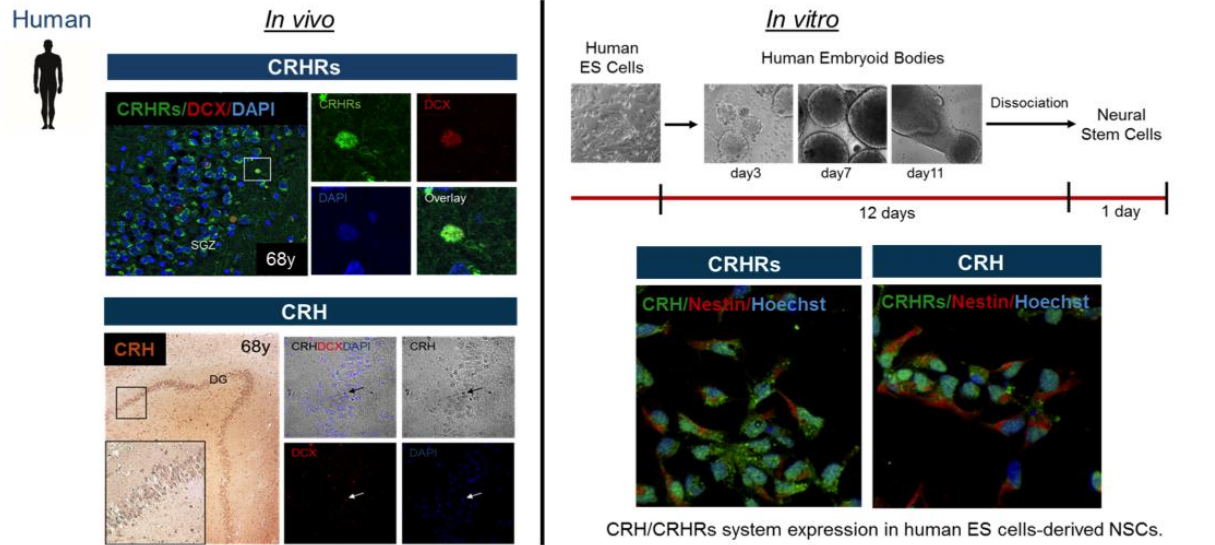
1 CRH and CRH receptors (CRHRs) are expressed and secreted by hippocampal adult Neural Stem Cells (aNSCs)

Mouse

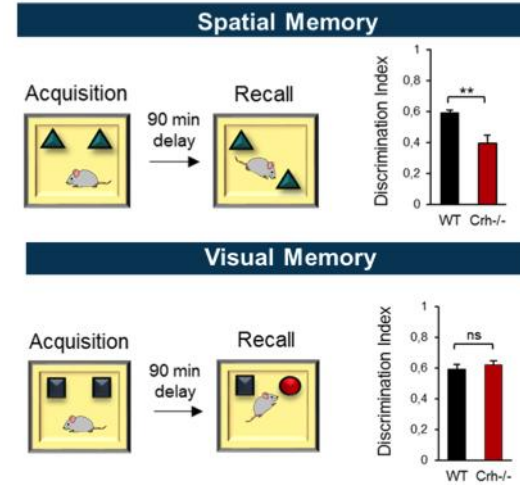
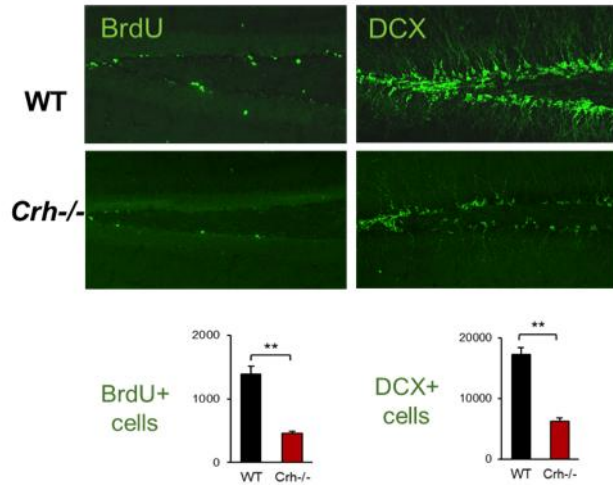


2 CRH/CRHRs Expression is Conserved in Human NSCs

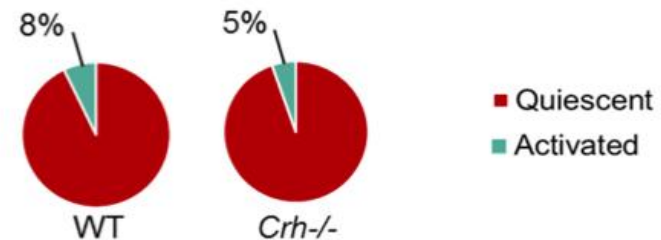
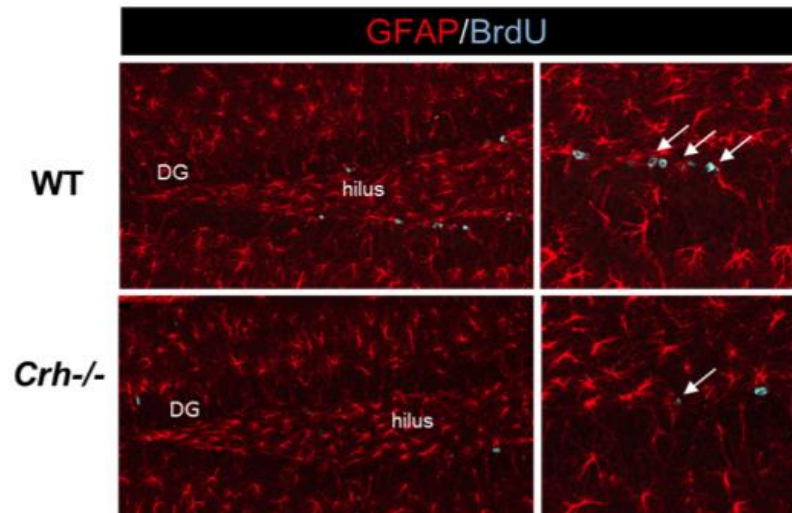
Human



3 CRH-deficiency results in Hippocampal Neurogenesis and Spatial Memory impairment

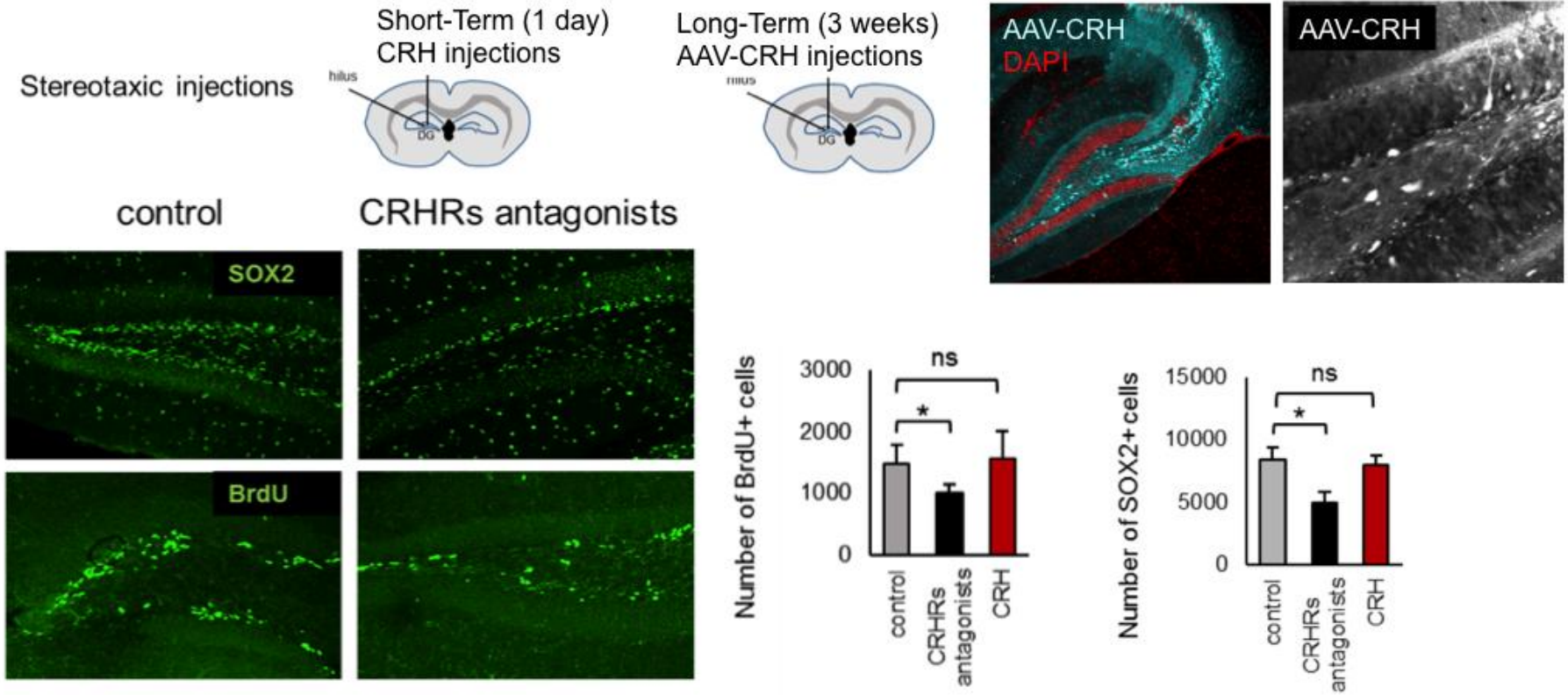


4 Decline in Hippocampal Neurogenesis in the *Crh*^{-/-} mice is not due to a primary loss of quiescent NSCs.



The number of the quiescent GFAP⁺/Radial Glia-like cells (RGLs) do not change in *Crh*^{-/-} mice while the number of activated, actively proliferating GFAP⁺/BrdU⁺/RGLs are reduced.

5 Short and Long-Term Inhibition of CRH in the hiNSCs niche

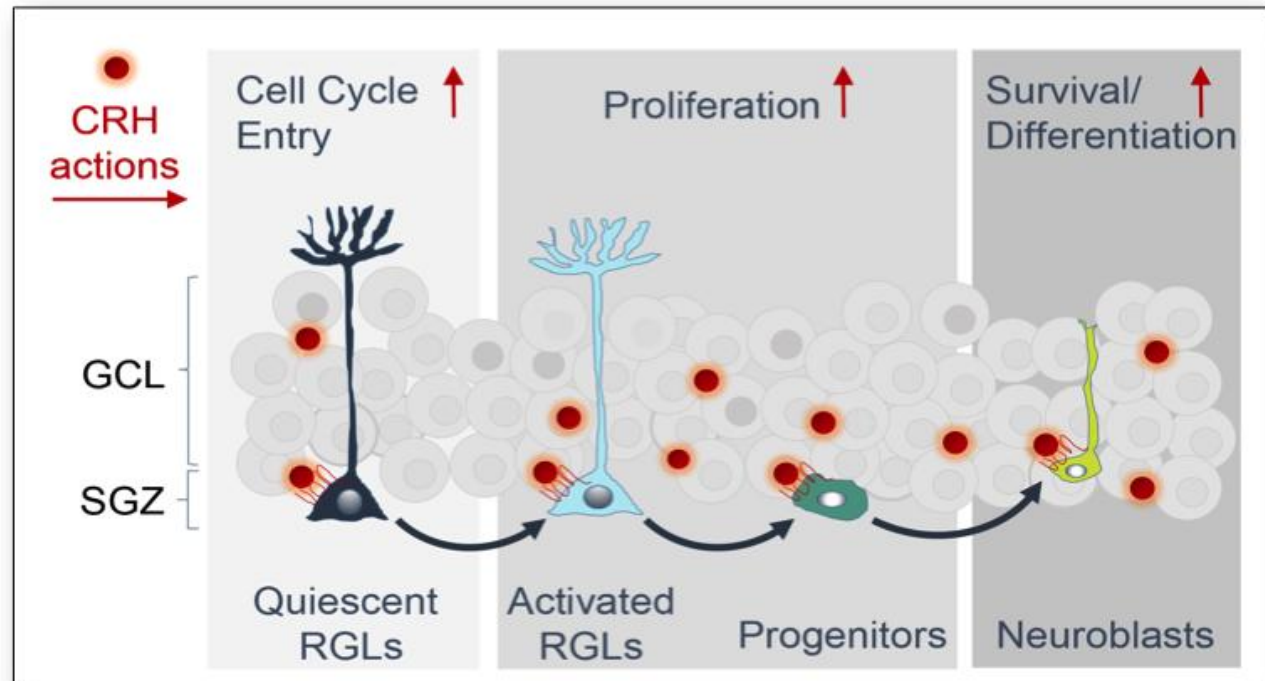


SUMMARY



BRFAA

K. Karalis
P. K. Politis
A. Polissidi
G. Gampierakis
I. Serafimidis
A. Polyzos



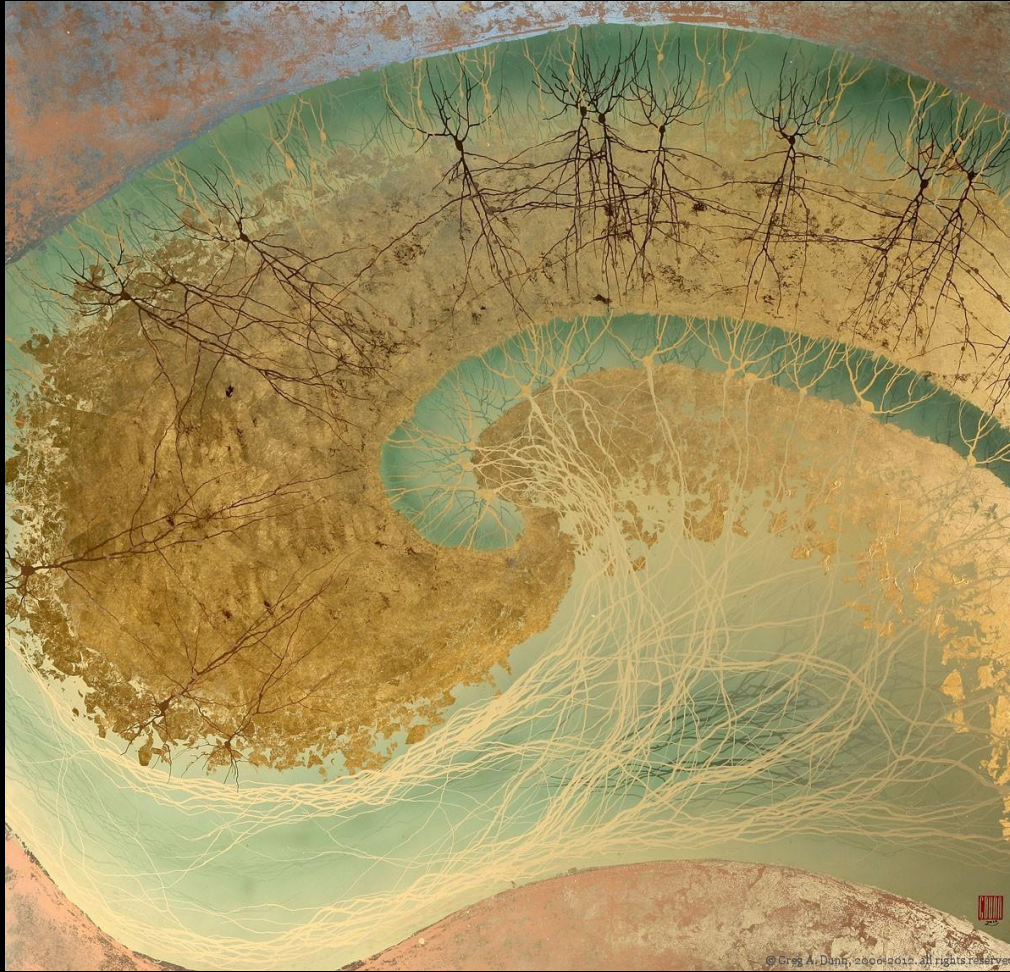
Collaborators:

Harvard Medical School
(Stem Cell Institute)
L. Rubin
M. Ximerakis

Hellenic Pasteur Institute
D. Thomaidou
P. Koutsoudaki

Medical School of Athens
G. Agrogiannis
E. Patsouris

Ευχαριστώ



“Hippocampus II”
By Greg Dunn | May, 2012