

Hippokampus **grindvaktarcell** styr minne och inläarning

Forskare vid Uppsala universitet har funnit en grupp av nervceller som fungerar som grindvaktare och styr informationsflödet mellan hjärnans minnesregioner. Fynden ger oss mycket mer förståelse för en enskild komponent i minneskretsarna, och det ger hopp om att kunna motverka förlust av minnesbildning vid Alzheimer sjukdom och demens. Läs mer i denna artikel av **Klas Kullander**, professor vid Institutionen för neurovetenskap, Uppsala universitet.

Minne och inläarning är helt fundamentala hjärnfunktioner för att vi ska kunna överleva. Att komma ihåg var det går att hitta mat, om födan är giftig eller att en uppretad björn huserar i ett skogsparti är tydliga exempel på när minnet behövs. I hjärnans tinninglober finns hippocampus som används för att bilda nya minnen. Det episodiska minnet är hjärnans lagring av händelser man varit med om både i när-tid och för länge sedan. När en person med demens glömmmer bort att hon just ätit lunch beror det på att hippocampus skadats. Personen som glömt bort sin lunch kan istället målande berätta om sin båtresan på Balatonsjön för 50 år sedan. Demenssjukdomar drabbar förmågan att bilda nya minnen och då främst händelser från och med insjuknandet. Alzheimers sjukdom, den mest kända demenssjukdomen, kommer långsamt och visar sig först i form av dåligt minne; framför allt drabbas närminnet. Förlusten av minnesfunktioner skapar även förvirring och blir ett stort vardagsproblem. Det finns ingen behandling eller medicin ännu som helt kan bota demens. Mer än hälften av alla människor med demens lider av Alzheimers sjukdom där hjärnans nervceller dör. När hippocampala nervceller förlorar kopplingen till andra nervceller degenererar de, och då förloras förmågan att skapa kortidsminnen.

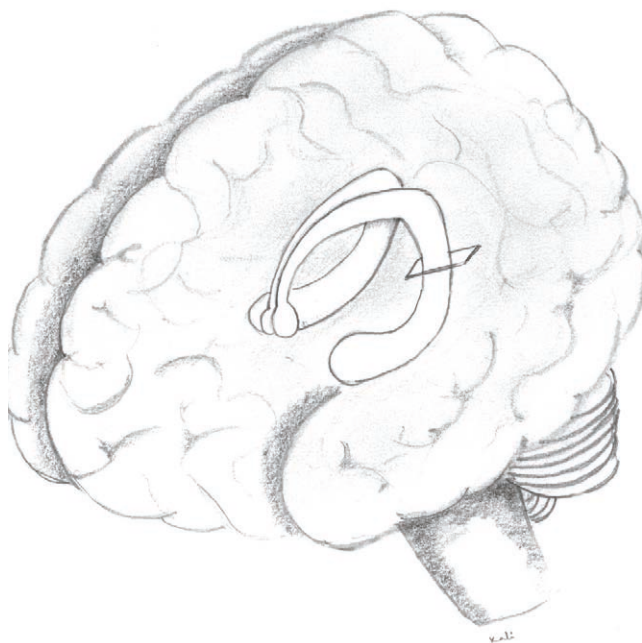


Bild 1. En schematisk bild av en människohjärna med minnesområdet hippocampus utritad i vitt.



*"Demenssjukdomar
drabbar förmågan att
bilda nya minnen och
då främst händelser från
och med insjuknandet."*

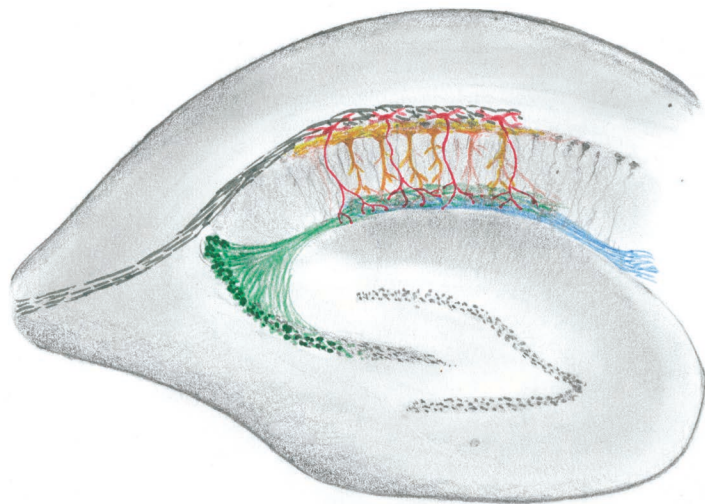


Bild 2. Ett tvärsnitt av hippocampus med några pyramidalceller inritade samt inkommande fibrer (SC-schaffer kollateraler, grönt), TA (temporoammoniska banan, blå), PP (septohippokampala banan, svart).

När vi människor tänker och kommer ihåg saker skickar nervcellerna i vår hjärna blixtnabba signaler mellan varandra. Hjärnan är kroppens mest komplexa organ och innehåller uppskattningsvis 10.000 olika typer av nervceller vilka utgör ett komplext nätverk av flera miljarder nervceller. Alla hjärnfunktioner är beroende av att nervceller kommunicerar med varandra genom utsöndring och upptag av olika signalämnen. Vissa nervceller skickar paket av signaler långt bort till andra områden i hjärnan medan andra nervceller skickar signalerna inom samma område. Varje nervcell kan ha fler än tusen kontakter, där informationen förs vidare mellan nervcellerna genom att nervcellen släpper ut signalmolekyler, så kallade neurotransmittorer, vilka binder till specifika mottagarmolekyler på mottagarcellen. Nervceller kan grovt delas in undersystem baserat på vilken neurotransmittor som används, till exempel de monoaminerga, kolinerga, GABA-erga eller glutamaterga systemen. Dessa olika undersystem återfinns i specifika delar av hjärnan och har olika betydelse för kroppsliga funktioner och mental hälsa. Ett flertal studier av hippocampala kretsar har funnit att minne och inlärning påverkas av neuromodulatoren acetylcolin och acetylcolin-agonisten nikotin.¹

Vi vet att hippocampus är inblandat i rumsnavigering och minnesbildning^{2,3} men hur ser det principiella nätverket ut? Kortfattat så utgör pyramidneuronen i området CA1 den sista komponenten i den så kallade trisynaptiska vägen, som tillsammans med nervceller i gyrus dentatus och området CA3 bildar det huvudsakliga informationsflödet genom hippocampus.^{4,5} Pyramidneuroner i CA1 får då alltså information från pyramidneuron i CA3, via så kallade schafferska kollateraler som processats inom hippocampus, men information kommer även direkt från entorinala kortex via den temporoammoniska vägen. Mekanismerna för minneslagring är generellt hänförliga till inneboende plasticitet och långvarig potentiering (LTP) vid synapser av deltagande neuron i nätverket, här fokuserar vi på pyramidneuronen i CA1.⁶

ORIENS LACUNOSUM-MOLECULARE-CELLEN

Nyare fynd tyder på att lokala GABA-erga inhibitoriska interneuron krävs för att kontrollera pyramidneuronens aktivitet och processning av minnesfunktioner.^{7,8} Lokala nervkretsar i hippocampus är alltså viktiga för att sortera intryck och bearbeta dem till minnen. Men hur går detta till? Minst tjugio olika typer av inhiberande interneuroner har beskrivits i CA1-området, där några kontakter andra interneuron medan vissa kontakter olika delar av pyramidcellerna.⁹ Flera interneuron samverkar och för att börja nysta upp rollerna för de olika nervcellerna gäller det att isolera enskilda undertyper och undersöka deras bidrag till kretsarnas funktion.

Vi studerar den så kallade oriens lacunosum-moleculare-cellen (OLM) som har sin cellkropp belägen i oriens-lagret och sänder sitt axon till pyramidcellernas distala dendriter lacunosum-moleculare-lager. Hit anländer även inkommande information från den temporoammoniska vägen och de inhibitoriska OLM-interneuronen är således positionerade för att styra inflödet av information från entorinala kortex in till hippocampus. Vi har funnit att OLM-celler specifikt uttrycker den nikotinergera acetylcolinreceptor- $\alpha 2$ -subenheten (kodad av *Chrna2*-genen) och bildar därigenom en genetiskt väldefinierad population av inhibitoriska interneuron i CA1-regionen (OLM $\alpha 2$ -celler).¹⁰ OLM $\alpha 2$ -celler mottar via dessa receptorer direkt kolinerg överföring och kan svara på nikotin.

Vi har använt oss av optogenetik för att undersöka OLM-cellen och dess roll i minnesbildning, vilket innebär att vi med hjälp av ljus i bestämda våglängder kan aktivera eller inaktivera OLM-cellen. Vi har under ljusstimulering av OLM-cellen mätt aktiviteten i hippocampus olika lager med elektrofysiologiska metoder på hjärnskivor. Då ser vi att lagret där pyramidcellens distala dendriter ligger svarar mindre och lagret där de schafferska kollateralerna ligger svarar mer. Det betyder att när OLM-cellen aktiverar pyramidcellen, förstärks intrycken från lokala signaler medan långväga signaler från kortex försvagas. När OLM-cellen istället inaktiveras sker det omvända, OLM-cellerna fungerar som en slags grindvakt för de olika signalvägarna. Eftersom grindvaktar-cellerna, eller OLM-cellerna, bär på en nikotinergera receptor ger det en förklaring till hur acetylcolin kan påverka kretsarna i hippocampus. Nikotin aktiverar OLM-cellen, vilket prioriterar jämförande av minnen via lokala signaler medan de intryck som ska användas för att skapa nya minnen försvagas.

Det är sedan tidigare känt att nikotin och acetylcolin har en inverkan på hippocampus, men det här är första gången som en enskild nervcellstyp kan kopplas till den effekten och kan också förklara hur rökning påverkar vår förmåga att minnas och sortera information.

MINNESBILDNINGEN KUNDE FÖRBÄTTRAS

Vi gick vidare för att se om vi skulle kunna förbättra eller störa inlärningsprocesser via aktivering eller inaktivering av OLM-cellen. Vi använde oss åter av optogenetik, men den här gången i möss med en optisk fiber inplanterad i hjärnan så att deras OLM-celler kunde aktiveras eller inaktiveras under minnesbildning. Mössens minne testades i det så kallade object recognition-testet, där två föremål presenteras under

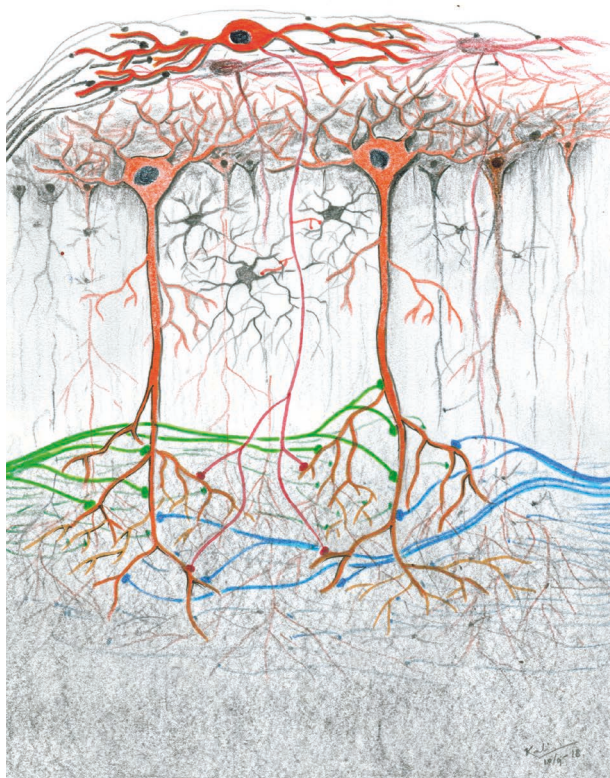


Bild 3. Grindvaktarcellen (röd) blockerar signaler från temperammoniska banan (blå), och förstärker lokala signaler kommande från schafferska kollateraler (grön) till pyramidcellerna (orange).

tio minuter, följt av ett uppehåll på 24 timmar. Ett föremål byts sedan ut och mössen får åter undersöka föremålen. Vanligtvis spenderar en mus då mer tid på att undersöka det nya okända föremålet än det föremål som musen redan undersökt ett dygn tidigare. Detta ger ett mått på hur väl minnesbildningen fungerar.

Med detta test fann vi att OLM-cellens aktivitet påverkar inkodning av minnen i hjärnan. När OLM-cellerna aktiverades av ljuset fungerade minne och inlärning av föremålet sämre. När OLM-cellerna istället inaktiverades fungerade minnesbildningen för föremålet bättre.¹¹ Vi blev överraskade av att vi faktiskt kunde se en mätbar förbättring av inlärningen, eftersom vi trodde att det skulle vara möjligt att störa kretsarna, men svårt att förbättra deras funktion. Detta har gett oss mycket mer förståelse för en enskild komponent i minneskretsarna, och det ger hopp om att kunna motverka förlust av minnesbildning vid Alzheimer sjukdom och demens.

Vi har lyckats visa att grindvaktarcellen kopplar upp sig på huvudcellen i hippocampus, pyramidcellen, och där förstärker lokala signaler medan långväga signaler försvagas och att detta leder till mätbara förändringar i minnesbildningen. Framöver vill vi gärna ta reda på hur acetylcholin aktiverar grindvaktscellen och hur det påverkar bildandet av minnen via lokala signaler. Med denna kunskap kan det bli möjligt att stimulera OLM-cellen på konstgjord väg, exempelvis genom selektiva acetylcholinliknande läkemedel eller elektrisk stimulering, i syfte att förbättra minne och inlärning hos människor. Det vore önskvärt komma åt nikotinets positiva

effekter på hippocampus förmåga att minnas och lära, men utan att skapa det starka beroende av nikotin som får rökare att dra ner farlig rök i lungorna. Vi behöver utvidga dessa experiment till en annan art, exempelvis gris, för att kontrollera att OLM-cellerna styr minnesprocesser på samma sätt i ett annat däggdjur. Detta steg är också viktigt för att bedöma om vi kan komma åt förbättrad minnesfunktion hos människor, och i förlängningen att kunna motverka minnesstörningar vid Alzheimers sjukdom och demens.



KLAS KULLANDER
Professor, Institutionen för neurovetenskap,
Uppsala universitet,
klas.kullander@neuro.uu.se

Illustration: KALICHARAN PATRA

REFERENSER:

1. Hasselmo ME. Neuromodulation and cortical function: modeling the physiological basis of behavior. *Behav. Brain Res* 1995; 67:1–27.
2. Morris RG, Garrud P, Rawlins JN & O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982; 297:681–683.
3. Eichenbaum H. Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron* 2004; 44:109–120.
4. Andersen P. Organization of Hippocampal Neurons and Their Interconnections. In: Isaacson RL and Pribram KH (eds) *The Hippocampus*. Springer 1975; pp. 155–175.
5. Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T and O'Keefe J. *The Hippocampus Book*. Oxford University Press 2006.
6. Benito E and Barco A. CREB's control of intrinsic and synaptic plasticity: implications for CREB-dependent memory models. *Trends Neurosci* 2010; 33:230–240.
7. Murray AJ, et al. Parvalbumin-positive CA1 interneurons are required for spatial working, but not for reference memory. *Nat. Neurosci.* 2011; 14:297–299.
8. Korotkova T, Fuchs EC, Ponomarenko A, von Engelhardt J & Monyer H. NMDA receptor ablation on parvalbumin-positive interneurons impairs hippocampal synchrony, spatial representations and working memory. *Neuron* 2010; 68:557–569.
9. Freund TF & Buzsaki G. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 1996; 6:347–470.
10. Leão RN, Mikulovic S, Leão KE, Munguba H, Gezelius H, Enjin A, Patra K, Eriksson A, Loew LM, Tort ABL and Kullander K. OLM interneurons differentially modulate CA3 and entorhinal inputs to hippocampal CA1 neurons. *Nat. Neurosci* 2012; 15:1524–1530.
11. Siwani S, França ASC, Mikulovic S, Reis A, Hilscher MM, Edwards SJ, Leão RN, Tort ABL, Kullander K. OLM 2 cells bidirectionally modulate learning. *Neuron* 2018; 99:404–412.