



*Consequences of Early-Life Stress for Microglia throughout Life: Relevance for the Hippocampus in Aging and Alzheimer's Disease*

L. Hoeijmakers

## **Samenvatting Nederlands**

De ziekte van Alzheimer wordt gekenmerkt door progressieve cognitieve achteruitgang en is een van meest prevalentie neurodegeneratieve ziekten onder ouderen. De ontwikkeling en progressie van Alzheimer wordt gemoduleerd door factoren in de omgeving en levensstijl. Inderdaad, stress tijdens het sensitieve vroege leven leidt tot langdurige effecten op het volwassen brein en verhoogd mogelijk het risico voor dementie en ook specifiek voor de ziekte van Alzheimer.

In dit proefschrift onderzoeken wij of stress tijdens de vroege levensfase (in het Engels early-life stress en afgekort tot ES) invloed heeft op kenmerken van Alzheimer, waaronder achteruitgang in cognitie, aanwezigheid van neuropathologie en veranderingen de plasticiteit van het brein. Wij hebben daarnaast onderzocht of ES ook gevolgen heeft voor de de immuun cellen in het brein, te weten de microglia, en/of de regulatie van neuro-inflammatie.

De bevindingen in dit proefschrift geven bewijs voor een verandering in amyloid  $\beta$  neuropathology in een Alzheimer model (APP/PS1 muizen) na blootstelling aan ES, terwijl de vermindering van cognitieve functies en neurogenese in APP/PS1 muizen en in oude muizen niet verergerd zijn door ES. ES had verder ook een effect op de microglia en expressie van neuroinflammatoire factoren in zowel de wild type muizen als APP/PS1 muizen. Zulke modulerende effecten kunnen potentieel bijdragen aan een sterkere pro-inflammatoire response bij immuun cel activatie en aan een versterkte progressie van Alzheimer neuropathologie door ES blootstelling. Deze bevindingen belichten het belang van toekomstige (pre-)klinische studies om de relatie tussen ES en de ziekte van Alzheimer verder te onderzoeken.