

University of Groningen

Characterization of a Drosophila model for Chorea-Acanthocytosis

Vonk, Jan

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Vonk, J. (2017). *Characterization of a Drosophila model for Chorea-Acanthocytosis*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

APPENDICES

Nederlandse samenvatting

Acknowledgements

Curriculum vitae

List of publications

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het menselijk brein is een prachtig en ongelooflijk ingewikkeld orgaan. Het regelt veel processen die belangrijk zijn in ons lichaam, waaronder beweging, geheugen, persoonlijkheid, onze waarnemingszintuigen en hormoon huishouding. Onze hersenen bestaan uit miljoenen zenuwcellen die in een complex netwerk met elkaar verbonden zijn. Wanneer er schade optreedt in de hersenen wordt dit netwerk verstoord en kan dit leiden tot ziektes, zoals Alzheimer, Parkinson of Chorea-Acanthocytose.

Chorea-Acanthocytose is een hersenziekte die gekenmerkt wordt door een langzame progressieve achteruitgang van hersenfunctie, veroorzaakt door neurodegeneratie. De neurodegeneratie kan leiden tot een aantal bewegingsstoornissen waaronder Chorea. Dit zijn grote onwillekeurige bewegingen van de armen en benen. Naast de bewegingsstoornissen zijn ook psychiatrische symptomen, zoals depressies, obsessief compulsief gedrag en tics, duidelijk aanwezig bij Chorea-Acanthocytose patiënten. Uiteindelijk overlijden de patiënten op jonge leeftijd aan deze ziekte.

Chorea-Acanthocytose is een erfelijke ziekte en wordt veroorzaakt door een defect in het DNA van de patiënt. Dit defect zit in een gen dat *VPS13A* heet en zorgt ervoor dat het gen niet goed meer functioneert. Helaas is er niet veel bekend over de functie van dit gen en waarom dysfunctie ervan tot een hersenziekte leidt. Meer kennis over de functie van *VPS13A* is daarom nodig om de oorzaken van de ziekte te begrijpen.

Het doel van dit onderzoek was om meer kennis te vergaren over de functie van het *VPS13A* gen en hoe mutaties hierin leiden tot Chorea-Acanthocytose. Hiervoor hebben we gebruik gemaakt van een veelgebruikt model organisme in het laboratorium, de fruitvlieg (*Drosophila melanogaster*). Op het eerste gezicht lijken mensen niet veel gemeen te hebben met fruitvliegjes, maar op moleculair en cellulair vlak lijken we behoorlijk veel op deze kleine beestjes. Een groot voordeel is dat de onderzoeksmogelijkheden met fruitvliegjes veel groter zijn dan met mensen, omdat er minder ethische bezwaren zijn.

Dit proefschrift beschrijft het opzetten van een *Drosophila* model voor Chorea-Acanthocytose. Fruitvliegjes hebben een gen dat erg lijkt op het *VPS13A* gen in mensen. Bij fruitvliegjes heet dit gen *Vps13*. Voor dit onderzoek hebben we gebruik gemaakt van een vliegenlijn die een mutatie in het *Vps13* gen heeft. Deze mutatie zorgt ervoor dat het *Vps13* gen niet goed meer functioneert. We hebben gevonden dat vliegen met deze *Vps13* mutatie onder andere een kortere levensduur hebben en dat ze neurodegeneratie krijgen. Een aantal van deze defecten in de *Vps13* gemuteerde vliegen konden we verbeteren (redden) door het humane gen terug te zetten. Dit laat zien dat het humane gen de functie van het *Drosophila* gen kan overnemen en dat deze genen dus overlappende functies hebben. Dit laat zien dat het *Drosophila* model van betekenis kan zijn voor het onderzoek naar *Vps13A* functie.

Veel neurodegeneratieve ziekten worden gekenmerkt door de aanwezigheid van eiwitklontjes in het brein van de patiënt. Eiwitten hebben onder gezonde omstandigheden een bepaalde vouwing die ervoor zorgt dat het eiwit zijn functie kan vervullen in het menselijk lichaam. Wanneer eiwitten niet goed gevouwen zijn worden ze door het lichaam hervouwen of afgebroken. Soms gaat dit niet goed en verzamelen verkeerd gevouwen eiwitten zich en vormen klontjes. Dit duidt op een defect in het onderhouden van de

eiwit huishouding van het lichaam. Voor Chorea-Acanthocytose is nog niet bekend of het gepaard gaat met een defect in de eiwit huishouding. In onze *Vps13* gemuteerde vliegjes hebben we gekeken of we veranderingen in de eiwit homeostase konden waarnemen. Uit de experimenten bleek dat veel van de veranderingen in de hersenen die gepaard gaan met een defect in eiwit huishouding aanwezig zijn in onze *Vps13* gemuteerde vliegjes, inclusief de eiwitklontjes. Dit resultaat suggereert dat *Vps13* dysfunctie leidt tot een verstoorde eiwit huishouding en dat dit ook het geval zou kunnen zijn in Chorea-Acanthocytose patiënten. Een andere onderzoeksgroep is op dit moment bezig dit te onderzoeken in de hersenen van Chorea-Acanthocytose patiënten.

De zenuwcellen in de hersenen maken verbindingen met elkaar en kunnen op die manier met elkaar communiceren. De signalen die ze doorgeven reguleren bijvoorbeeld je geheugen, je zintuigen en de aansturing van je spieren. In *Drosophila* is de ontwikkeling van de zenuwen die de spieren aansturen uitgebreid onderzocht. We hebben gevonden dat *Vps13* gemuteerde larven een verhoogde basale kruip activiteit hebben wat kan betekenen dat de aansturing van de spieren door de zenuwen veranderd is. De spieren en zenuwen van de larve zijn makkelijk te visualiseren en te bestuderen. In dit proefschrift laten we zien dat deze zenuwen in *Vps13* gemuteerde larven abnormaal veel contactpunten met de spieren hebben. Dit duidt op een veranderde neuronale plasticiteit (vervormbaarheid) en kan duiden op een verhoogde activiteit van deze zenuwen. In de zenuwen van *Vps13* gemuteerde vliegjes laten we ook zien dat de glutamaat receptor, een eiwit dat de signalen tussen zenuwen doorgeeft, meer aanwezig is. Een verhoogde zenuwactiviteit is al eerder aangetoond in andere modellen van Chorea-Acanthocytose. Ons model laat zien dat ook in een compleet organisme defecten in *Vps13* leiden tot verhoogde zenuwactiviteit.

In dit onderzoek hebben we gekeken naar de rol van het *Vps13* gen in de fruitvlieg. Defecten in het *Vps13* gen leiden tot onder meer een kortere levensduur en neurodegeneratie. Ook leidt het tot een toename van het aantal contactpunten van de zenuwen met de spieren in de larve. Veel van de defecten die we zien in de *Vps13* gemuteerde vliegen kunnen we verbeteren door het menselijke *VPS13A* gen in de *Vps13* mutant te zetten. Dit laat een functionele overlap tussen *Drosophila Vps13* en humaan *VPS13A* zien. Ons *Drosophila* model kunnen we dus gebruiken om de potentiële rol van *VPS13A* in de fysiologie van het menselijk organisme te onderzoeken. Deze kennis over de onderliggende gevolgen van *Vps13* dysfunctie zou uiteindelijk kunnen helpen met het vinden van een behandelingsstrategie of medicijn om Chorea-Acanthocytose te behandelen.

ACKNOWLEDGEMENTS

My PhD is almost finished! It has been a lot of fun and a big challenge. Luckily I did not have to do it all by myself. Here I would like to thank the people who helped me during this project.

Dear Ody. Thank you for the opportunity to do a PhD under your supervision. This period shaped my scientific skills and way of thinking. You gave me the freedom to investigate the things I found interesting and promising. The Vps13 project was a notoriously difficult project which did not always run smoothly. Additionally, also on a personal level the last year of my PhD and finishing my article hasn't been easy. You gave me the time to recover and to work my way towards finishing my PhD! I also enjoyed visiting conferences, for instance the trip to Bordeaux was really interesting and nice. Sitting on a terrace in the sun having some wine and cheese was a lot of fun.

I would like to thank the reading committee, J.C. Billiter, M. de Koning-Tijssen and H. van Bokhoven, for carefully reading my thesis.

Harrie! Your (loud) enthusiasm is incredible and has always given me new motivation when I needed it. During my PhD but also during my postdoc you were asking questions, giving suggestions and criticizing the work that I did. But always in a constructive and motivating way. Many times after you gave input I had fresh energy and new ideas to work on. It is your enthusiasm and personal dedication which make you a great supervisor! Thank you for the past few years working together and for giving me the time when I needed it.

No one should tackle a scientific project by themselves and especially not one as difficult as the Vps13 project. In my second year I was excited that you, Liza and Wonde, were joining the project. Directly it felt good and really spearheaded the project further. Liza, we talked a lot about hiking and cycling and the wonderful nature that we saw and experienced. It was very "gezellig" to share an office with you! Mister Wondwossen Yeshaw, we had a lot of fun in the lab fooling around and making jokes. But still we were driven to learn a lot and to perform well during our PhD. The way that you steered the project in a new direction and the dedication you have is impressive. I wish you all the best in finishing your PhD.

Roald! A few years ago we were just colleagues, but over time you've become a very good friend of mine. I enjoy our borrels very much, during which we always seem to have a lot to talk about. While in the meantime we often enjoy the delicious borrelhapjes from your oven ;) We had a lot of fun solving puzzles, escaping a room, watching movies and making things for the goodbye parties of PhD's, Madina's wedding and of course "Cluedo: the lab edition".

I want to thank everyone from Ody's group for the fun and great times we had together! Roald, Nico, Madina, Liza, Wonde, Yixian, Pascale, Francesco and Anita. I very much enjoyed the time we spent together, among others the dinner at Nico's place with a pizza containing the thickest layer of cheese I have ever seen; dressing up for Halloween with Madina :D; and the incredible murder mystery party at Roald's place. I also want to thank you all for being at my wedding, I enjoyed it a lot!

I want to thank the technicians who contributed to my thesis. Marianne, Bart, Jeanette, Cecile and Onno thanks for the good times we had in the lab.

Els, Matteo, Despina, Eduardo, Wouter, Maria, Wu Di and Steven. Thanks for a great time in Harrie's lab and for an amazing trip to NY!

I would like to thank my students as well. Anita, Felipe, Gisela and Mandy, I learned many things from you and I hope you learned some things from me as well. It was interesting to work with you and to see that each of you had specific strengths and approached scientific problems in a different way. I wish you all good luck in your future careers!

I want to thank Antonio, Oscar Freire and the people from the EMINA consortia for their contribution to this project.

I want to thank everyone from the fifth floor and the cell biology department for being such a great group of people. The atmosphere is good and welcoming; the borrels and lab days I will fondly remember!

Ik wil mijn vrienden en alle mensen van koor bedanken! Bezig zijn met andere dingen dan mijn onderzoek deed me goed en deed me realiseren dat er ook andere dingen belangrijk zijn in het leven.

Paps, mams, Annelies, Rick, Stijn en Sophie, Jelle en Marleen, Klaas en Geertje en Erwin, bedankt voor jullie steun tijdens mijn PhD! Het waren niet altijd leuke tijden en soms moest er ook gewoon erg veel gewerkt worden. Maar jullie waren er voor mij en hebben mij er doorheen gesleept ☺

Lieve Karin. Zonder jou zou ik nooit mijn PhD afgemaakt hebben. Jij wist me altijd weer te motiveren om nog even door te zetten wanneer ik weer in het weekend moest werken of er gewoon geen energie meer voor had. Daarnaast hebben we ons ook nog eens samen door een moeilijke periode heen geslagen. Maar nu kunnen we vooruit kijken naar een prachtige toekomst. En vanaf september niet meer met z'n tweeën maar met z'n drieën!

CURRICULUM VITAE

Personalia

Jan Johannes Vonk

Born: Almelo, January 9th 1987

Work experience

- 2014 – now Postdoctoral researcher, Department of Cell Biology, UMCG, Groningen,
Supervisor: Prof. H. Kampinga
- Research on the molecular mechanism and potential treatment of specific hereditary forms of dilated cardiomyopathy.
- 2010 – 2014 PhD student, Department of Cell Biology, UMCG, Groningen,
Supervisor: Prof. O. Sibon
- Research on the function of a protein, called VPS13A, in *Drosophila melanogaster* and human cell lines.
- Summer 2009 Research technician, Medical Genetics, Rijksuniversiteit Groningen
- Summer 2008 Research technician, Medical Genetics, Rijksuniversiteit Groningen
- I worked on the development of a database containing information on the classification of MMR gene variants. Results were published in the journal "Human Mutation". www.mmrv.info

Education

- 2008 – 2010 Master Molecular Biology and Biotechnology, Cum Laude, Rijksuniversiteit Groningen.
- 2005 – 2008 Bachelor Life Science and Technology, Rijksuniversiteit Groningen.
- 1999 – 2005 Gymnasium at Lindenberg, Leek.

Grants awarded

- 2016 Stiggelbout travel grant from the Dutch Heart Foundation
- 2014 A Jan Kornelis De Cock Stichting financial grant for the study of VPS13A function in *Drosophila melanogaster*.



2010 Travel grant for the 2010 International conference on NA and NBIA disorders.

Presentations

2017 Presentation at the Dutch Chaperone meeting, Utrecht.

2012 Presentation at the 2012 International conference on NA and NBIA disorders, Ede, The Netherlands.

2011 Presentation at the EMINA meeting 2011, Bordeaux, France.

2010 Poster presentation at the 2010 International conference on NA and NBIA disorders, Washington DC, USA.

LIST OF PUBLICATIONS

Pappas SS, Bonifacino J, Danek A, Dauer WT, De M, De Franceschi L, DiPaolo, Fuller R, Haucke V, Hermann A, Kornmann B, Landwehrmeyer B, Levin J, Neiman AM, Rudnicki DD, Sibon O, Velayos-Baeza A, Vonk JJ, Walker RH, Weisman LS, Albin RL (2017) Eighth International Chorea-Acanthocytosis Symposium: Summary of Workshop Discussion and Action Points. *Tremor and other hyperkinetic movements*. 15;7:428

* Vonk JJ, Yeshaw WM, Pinto F, Faber AI, Lahaye LL, Kanon B, van der Zwaag M, Velayos-Baeza A, Freire R, van IJzendoorn SC, Grzeschik NA, Sibon OC (2017) *Drosophila* Vps13 Is Required for Protein Homeostasis in the Brain. *PLOS One*. 20;12(1):e0170106

* Prohaska R, Sibon OC, Rudnicki DD, Danek A, Hayflick SJ, Verhaag EM, Vonk JJ, Margolis RL, Walker RH (2012) Brain, blood, and iron: perspectives on the roles of erythrocytes and iron in neurodegeneration. *Neurobiology of Disease*. 46(3):607-24

Ou, J., Niessen, R.C., Vonk, J., Westers, H., Hofstra, R.M., and Sijmons, R.H. (2008) A database to support the interpretation of human mismatch repair gene variants. *Human Mutation*. 29(11):1337-41

* Articles presented in this thesis

A

