

University of Groningen

The identification of cell non-autonomous roles of astrocytes in neurodegeneration

Li, Yixian

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:

2018

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

Citation for published version (APA):

Li, Y. (2018). *The identification of cell non-autonomous roles of astrocytes in neurodegeneration*. [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.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Veroudering is een natuurlijk proces voor alle levende organismen. Eén gevolg van veroudering is een verminderd functioneren van organen, inclusief de hersenen. Veroudering is een belangrijke risicofactor voor neurodegeneratieve ziektes, zoals de ziekte van Alzheimer. Tegenwoordig worden mensen steeds ouder, hetgeen resulteert in een toename van de prevalentie van neurodegeneratieve ziektes. De pathogenese van leeftijdsgerelateerde neurodegeneratieve ziektes is complex en meerdere factoren dragen er aan bij. Een belangrijk kenmerk van deze ziektes is de ophoping in de hersenen van verkeerd gevouwen of geaggregeerde eiwitten, wat bij zou kunnen dragen aan het ziektebeeld. Normaliter worden verkeerd gevouwen eiwitten afgebroken en verwijderd, maar in neurodegeneratieve ziektes hopen ze op en zijn ze toxisch voor neuronen. Een voorbeeld zijn bèta amyloïde peptiden, die de zogenaamde plaques vormen bij de ziekte van Alzheimer.

Het functioneren en welzijn van neuronen wordt ondersteund door niet-neuronale cellen, glia. Er zijn verschillende typen glia in de hersenen, waaronder astrocyten en microglia. Astrocyten zijn stervormige cellen en zijn het meest voorkomende type glia cel. Ze vervullen meerdere functies in de hersenen, zoals de regulatie van de hoeveelheid chemische signalen die door neuronen worden uitgescheiden, energie metabolisme, ontstekingsreacties en het repareren van neuronale schade. Astrocyten kunnen worden geactiveerd door signalen van neuronen en microglia, en dit helpt de astrocyten om het welzijn van neuronen te ondersteunen. Chronisch geactiveerde astrocyten worden in bijna alle neurodegeneratieve ziektes gevonden en kunnen bijdragen aan hun pathogenese. Het is nu duidelijk dat de staat van activatie in deze astrocyten anders is dan die van astrocyten in een gezond individu. Kennis over deze veranderde staat van activatie zou uiteindelijk bij kunnen dragen aan de identificatie en ontwikkeling van therapeutische targets.

In dit proefschrift is gekeken naar hoe astrocyten neurodegeneratie kunnen beïnvloeden. Hiervoor hebben we effecten van astrocyten onderzocht op neuronen waarin toxische, verkeerd gevouwen eiwitten zaten die geassocieerd zijn met een neurodegeneratieve ziekte. Eén zo'n eiwit dat we gebruikt hebben veroorzaakt SCA3 (Spinocerebellar Ataxia 3). We hebben ook de plaque-vormende bèta amyloïde peptiden gebruikt, geassocieerd met de ziekte van Alzheimer. Aangezien we geen mensen kunnen gebruiken als experimenteel ziektemodel, hebben we een diermodel gebruikt dat ook astrocyten heeft. De aanwezigheid van verkeerd gevouwen humane eiwitten in neuronen veroorzaakt ook in dit diermodel neurodegeneratie. Het diermodel dat we hebben gebruikt is de fruitvlieg, ook bekend als *Drosophila melanogaster*. Alhoewel dit insect op het eerste gezicht niet lijkt op een mens zijn 50% van de genen in de fruitvlieg vergelijkbaar met die van de mens en zijn hun astrocyten vergelijkbaar in functie. Vliegen hebben een korte levensduur (60-80 dagen), waardoor effecten van een bepaalde behandeling snel te analyseren zijn.

Verder kun je in korte tijd de effecten van een grote hoeveelheid genen bekijken in specifieke cellen (zoals astrocyten). Onderzoek met fruitvliegen was en is heel belangrijk voor humane biologie en heeft geresulteerd in de identificatie van de functies van genen in kanker, neurodegeneratie en vele andere ziektes.

We hebben het effect op neurodegeneratie bekeken van 150 genen in astrocyten op neurodegeneratie door activiteit van elk gen apart te remmen in een “genetische screen”. Dit heeft geresulteerd in de identificatie van 46 genen die neurodegeneratie kunnen bevorderen dan wel remmen. Als bijvoorbeeld de activiteit van een gen, NF- κ B, dat betrokken is bij ontstekingsreacties, geremd wordt in astrocyten, leefden de vliegen significant langer en waren ook actiever, een indicatie van een hogere kwaliteit van leven. We vonden vergelijkbare effecten in “Alzheimer vliegen” waar humane bèta amyloïde peptiden aanwezig waren in de vliegenhersenen.

Alhoewel het remmen van NF- κ B in astrocyten geen genezing is voor neurodegeneratieve ziektes, werkt het levensverlengend en verhoogt het ook de kwaliteit van leven. NF- κ B heeft echter geen invloed op de hoeveelheid toxische eiwitten in de hersenen. Therapieën die de hoeveelheid van deze eiwitten in de hersenen verminderen zijn tot nu toe niet effectief gebleken, misschien doordat de andere processen, zoals ontstekingsreacties in de hersenen, ook belangrijk zijn van de pathogenese van neurodegeneratieve ziekten. Mogelijk kan in de toekomst een therapie die genactiviteit in astrocyten beïnvloedt gecombineerd worden met een therapie die de hoeveelheid toxische eiwitten in de hersenen vermindert voor optimale effecten.

Tot nu toe hebben we slechts een klein stukje van de puzzel opgelost en blijven er nog veel vragen over. Bijvoorbeeld: wat is het effect van de andere genen die we gevonden hebben op levensduur in neurodegeneratieve ziektes? En meer mechanistisch: welke signaleringroutes van andere genen in astrocyten beïnvloeden neurodegeneratie? Kloppen onze bevindingen in vliegen ook in muizenmodellen, dieren die dichterbij de mens staan?

Het werk dat is uitgevoerd in dit proefschrift onderstreept het belang van astrocyten in neurodegeneratieve ziektes en geeft inzicht in hoe ze bij kunnen dragen aan de pathogenese van deze ziektes.

