

University of Groningen

C/EBP β isoforms and the regulation of metabolism

Ackermann, Tobias

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):

Ackermann, T. (2018). *C/EBP β isoforms and the regulation of metabolism: A fine balance between health and disease*. [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.

Wetenschappelijke samenvatting

De regulatie van metabolisme heeft een directe impact op de gezondheid van een organisme en de deling en overleving van cellen. Verstoringen in de regulatie van het metabolisme leiden vaak tot het ontwikkelen van ziekten in organismen (zoals diabetes) en op cellulair niveau (zoals kanker). Oncogenen en tumor suppressors spelen een belangrijke rol in de regulatie van metabolisme. Het is bekend dat een heterogene deletie (van bijvoorbeeld IGF1R en MYC) of de farmacologische inhibitie (van mTORC1 met rapamycine) van bepaalde proto-oncogenen leidt tot verlengde levensduur en gezonder metabolisme in zoogdieren.

In dit proefschrift wordt beschreven dat een belangrijke oncogene en metabole factor mTORC1 C/EBP β -LIP translatie aanstuurt. Een deficiënte LIP-translatie resulteert in gezonder metabolisme in de muis, gelijkend aan het fenotype van muizen met gereduceerde mTORC1 signalling of eiwit translatie. Verder tonen we aan dat C/EBP β -LIP in staat is de oxidatie van vetzuren te verminderen en glucose metabolisme en energieniveaus in de cel te verhogen. We hebben de stamcel factor LIN28B geïdentificeerd als een belangrijke regulator betrokken bij het door LIP geïnduceerde reprogrammeren van cellulaire metabolisme. LIP activeert LIN28B door repressie van de let-7 tumorsupressor microRNA familie die LIN28B expressie onderdrukt. LIP reprogrammeert het cytoplasmatische NADH gebruik door stimulatie van de malaat-aspartaat shuttle en door gebruik van elektronen van cytoplasmatisch NADH in OXPHOS en verhoogd mogelijk hierdoor de *de novo* biosynthese van glucose. Verder laten we zien dat hoge levels van LIP cellen gevoelig maken voor inhibitie van de glycolyse. Glucose deprivatie en inhibitie van de glycolyse in cellen met grote hoeveelheden LIP leidt tot lage NADH levels waardoor apoptose geïnduceerd wordt.

Onze data draagt C/EBP β -LIP voor als belangrijke regulator van metabole signalling omdat de expressie gereguleerd wordt door voedingsstoffen (via mTORC1) en het op cellulair niveau metabolisme reguleert (via let-7 en lin28b). We suggereren dat LIP deel uitmaakt van een voedingsstof-gebaseerde feedback loop in de cel. We speculeren dat het verlies van deze feedback loop apoptose als gevolg heeft wanneer

voedingsstoffen schaars zijn, hetgeen in de toekomst gebruikt zou kunnen worden als therapeutische strategieën om kankers te targeten die gekarakteriseerd worden door hoge expressie van LIP.

