



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Investigating metabolic disease in human induced pluripotent stem cells : apidocyte size, insulin signaling and hepatic lipids

Friesen, M.

Citation

Friesen, M. (2018, September 5). *Investigating metabolic disease in human induced pluripotent stem cells : apidocyte size, insulin signaling and hepatic lipids*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/64936>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/64936>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/64936> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Friesen, M.

Title: Investigating metabolic disease in human induced pluripotent stem cells : apidocyte size, insulin signaling and hepatic lipids

Issue Date: 2018-09-05

Samenvatting

Stofwisselingsziekte is een epidemie geworden in de ontwikkelde wereld en een belasting voor het mondiale gezondheidszorgsysteem. Gezien ons gebrek aan inzicht in de moleculaire pathologie van stofwisselingsziekte, zijn we niet in staat patiënten te diagnosticeren voordat ze een onomkeerbare toestand van diabetes of hart- en vaatziekten hebben bereikt. Er is veel onderzoek gedaan naar de rol van insuline in metabole ziekten, evenals de resulterende verstoorde lipide-homeostase die verantwoordelijk is voor cardiovasculaire aandoeningen en atherosclerose. Hier voegen we toe aan het bestaande werk door nieuwe hulpmiddelen te ontwikkelen en de pathologie van ontregelde vetcel insulinesignalen te schetsen.

Hoofdstuk 2 bespreekt lipodystrofie, een gebrek aan vetweefsel en het effect ervan op de stofwisseling. FPLD2 iPSC-vetcellen vertoonden een afwijkend lipide-metabolisme, een vermindering aan insuline respons en verstoord mitochondriaal metabolisme. De FPLD2 cellen vertoonden verminderde neiging om te differentiëren tot vetcellen en verhoogde markers van autofagie. Al met al duiden deze fenotypen op het mechanisme waardoor lipodystrofiepatiënten een verminderde hoeveelheid vetweefsel presenteren.

In hoofdstuk 3 gaan we dieper in op de directe effecten van de insuline respons. Door vet-specifieke deletie van de insulinereceptor in muizen tonen we dramatische effecten. We observeren verminderde insulinegevoeligheid en glucose opname, evenals verstoord levermetabolisme, leidend tot hepatomegalie en hepatosteatoze en een significant kortere levensduur. We constateren ook dat AIRKO-muizen worden beschermd tegen obesitas veroorzaakt door dieet, vanwege de bijna volledige afwezigheid van vetweefsel.

Hoofdstuk 4 legt een verband tussen obesitas en ontsteking. In obese menselijke vetcellen is *IRF1* verhoogd. Wanneer het tot expressie wordt gebracht in *in vitro* gedifferentieerde vetcellen, veranderde *IRF1* de insuline respons en het lipidenmetabolisme, waardoor meer unilaterale en verzadigde vet-druppels werden gevormd. In muizen trokken deze vetcellen ook meer inflammatoire macrofagen aan.

In hoofdstuk 5 ontwikkelen we een robuust differentiatie- en zuiveringsprotocol voor hepatocyten. We isoleren cellen op basis van de volwassen hepatocyten-specifieke marker *ASGR1*. Deze cellen vertoonden verhoogde functionaliteit en waren meer vergelijkbaar met menselijke primaire hepatocyten. Ongeacht variatie tussen iPSC lijnen in de differentiatiecapaciteit, vertonen gezuiverde cellen een hepatocyte-genexpressiesignatuur. Ten slotte gebruikt hoofdstuk 6 het protocol uit hoofdstuk 5 om een SNP geïdentificeerd in een GWAS *in vitro* te bestuderen. Door gebruik te maken van een cohort van 68 iPSC-lijnen gedifferentieerd tot vetcellen en hepatocyten kunnen we het effect van deze SNP op de lever-specifieke expressie van *SORT1* recapituleren. We repliceren het fenotype zoals dat *in vivo* wordt gevonden en zijn in staat aanvullende mechanistische onderzoeken uit te voeren, zoals metabolomics, met de overvloed aan cellulair materiaal van hepatocyten die mogelijk is met de gedifferentieerde iPSC's.

De resultaten van alle experimentele inspanningen worden beschreven in hoofdstuk 7, samen met een bespreking van de implicaties en toekomstperspectieven van de resultaten.