



Universiteit
Leiden
The Netherlands

A chemical biology approach to explore lipid metabolism in neurological disorders

Vliet, D. van der

Citation

Vliet, D. van der. (2025, June 24). *A chemical biology approach to explore lipid metabolism in neurological disorders*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4250920>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4250920>

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

Nederlandse Samenvatting

Een chemisch biologische benadering om lipide metabolisme te onderzoeken bij neurologische aandoeningen

Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift was het bestuderen van lipide metabolisme bij neurologische aandoeningen. Hiervoor zijn nieuwe chemische methodes ontwikkeld om lipide metabolisme te visualiseren in het brein. Deze methodes zijn getest in levende cellen in kweek, in het muizenbrein en uiteindelijk ook in het mens brein. Daarna zijn deze methodes toegepast op hersenweefsel van mensen met Multiple Sclerose en de ziekte van Alzheimer.

Lipiden (vetten) werden in het verleden voornamelijk gezien als moleculaire bouwstenen voor structurele componenten van het brein en de energievoorziening. Echter, er is hedendaags veel meer bekend over hoe dynamisch lipiden worden gereguleerd in het brein en hoe lipiden veel belangrijke biologische processen kunnen sturen. Veel lipiden in het brein worden speciaal gesynthetiseerd om signalen over te brengen binnen een cel en ook tussen cellen. Hiervoor bestaan er dan ook specialistische receptoren om deze lipiden te herkennen en die signalen te ontvangen. Hiermee hebben lipiden een actieve rol in het functioneren van het brein.

Lipiden als signaalmoleculen verschillen echter sterk van de klassieke signaalmoleculen, zoals neurotransmitters, voornamelijk op hun moleculaire eigenschappen zoals hun hydrofobe karakter, en de manier waarop deze moleculen gemaakt en verzonden worden. Klassieke neurotransmitters zoals glutamaat, gamma-amino boterzuur (GABA) of dopamine, worden opgeslagen in microscopische blaasjes in de uiteindes van axonen, van waaruit ze vervolgens worden vrijgegeven na een elektrisch signaal. De dynamiek van neurotransmissie wordt daarmee dus voornamelijk gecontroleerd door vrijgave- en heropnamemechanismen van deze neurotransmitters. Lipiden worden echter meestal pas gesynthetiseerd als ze nodig zijn en bovendien worden deze lipiden snel afgebroken waarmee hun werking wordt beëindigd. Dit betekent dat voor een dergelijke signaaltransductie de metabole snelheden – samen met transportmechanismen – cruciaal zijn voor de sterkte en duur van deze signalen. In lijn hiermee worden metabole routes voor lipiden vaak sterk gereguleerd door post-translationele modificatie van eiwitten, ionen of eiwit interactiepartners, wat het moeilijk maakt om hun rol *in vivo* te bestuderen met klassieke technieken zoals immunohistochemie of transcriptie analyse.

Onlangs deze historische uitdagingen hebben recente ontwikkelingen in de chemische biologie en beeldvormingstechnieken het lipidenonderzoek sterk veranderd. In **hoofdstuk 2** werden chemisch-biologische technieken beschreven om het metabolisme en de distributie van endocannabinoïden en andere lipiden te visualiseren en te manipuleren. Activiteit-gebaseerde eiwitprofielering (*activity-based protein profiling*: ABPP) is een belangrijke techniek gebleken om de activiteit van enzymen te bepalen in complexe systemen, zoals in hersenweefsel. ABPP voor serine hydrolases, een centraal thema in veel van het onderzoek dat in dit proefschrift wordt beschreven, werd oorspronkelijk ontwikkeld door Cravatt en collega's¹⁻³. Zij hebben chemische *probes* gesynthetiseerd gebaseerd op de toxische fluorofosfonaten om de activiteit van serine hydrolases in kaart te brengen. Deze ontwikkelingen hebben sindsdien de medicijnontwikkeling vooruit geholpen, wat heeft geleid tot meerdere kandidaat medicijnen⁴⁻⁸, evenals moleculen voor de fundamentele studie van lipidemetabolisme⁹⁻²⁰. De chemisch-biologische strategieën voor het bestuderen van lipide metabolisme, zoals beschreven in **hoofdstuk 2**, zijn verder verfijnd en toegepast in de navolgende hoofdstukken van dit proefschrift.

Hoofdstuk 3 beschreef de synthese en de toepassingen van een serie fluorescente *probes* gericht op de monoglyceride metaboliserende enzymen MAGL, ABHD6 en ABHD12. Drie fluorescente MAGL-*probes* (**LEI-463-BDP-FL**, **-TMR** en **-Cy5**) visualiseerde effectief MAGL activiteit in zowel muizen- als menselijke hersenweefsels, evenals in levende cellen. Deze *probes* konden ook de remming van cellulaire MAGL-activiteit onder oxidatieve stress vastleggen²¹.

Probes gericht op ABHD6 en -12 (**LEI-612-BDP-FL** en **-TMR**) visualiseerde selectief deze enzymen in neuronale- en microglia cellen. In de neuronale cellijn Neuro2a werd aangetoond dat ABHD6-activiteit toenam tijdens retinoïnezuur-geïnduceerde differentiatie van deze cellen. Microscopie experimenten suggereerden dat ABHD6 betrokken is bij het uitgroeien van neurieten van Neuro2a-cellen. ABHD12-activiteit werd waargenomen in microglia en gemoduleerd door (anti-)inflammatoire stimuli, zoals TGF β (dat de activiteit verhoogde) en IFN γ /LPS (dat de activiteit verminderde).

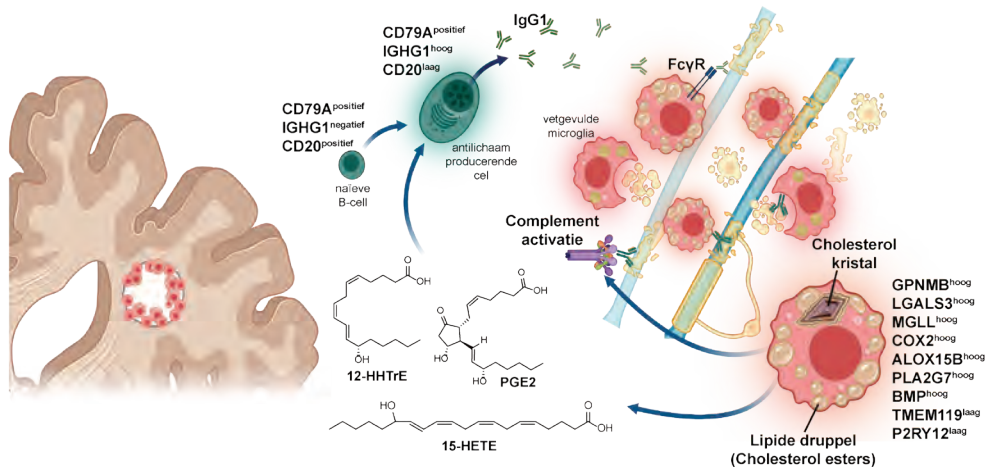
Samengevat legden deze set aan *probes* enzymactiviteit effectief vast in levende cellen. Dit zijn voor in de toekomst handige hulpmiddelen zijn voor het bestuderen van het endocannabinoïde metabolisme.

Hoofdstuk 4 werd een op activiteit gebaseerde histologieprotocol ontwikkeld voor het in kaart brengen van enzymactiviteit in vers ingevroren hersenweefsel met behulp van de fluorescente *probes* die in **hoofdstuk 3** zijn beschreven. Het protocol werd geoptimaliseerd om de weefselintegriteit en enzymactiviteit te behouden, en een zeer selectieve kleuring van actieve MAGL werd bereikt. In de hippocampus van muizen was MAGL-activiteit gelokaliseerd in astrocyten en presynaptische compartimenten, wat in overeenstemming is met eerdere immunohistochemische studies²²⁻²⁵. Het protocol werd vervolgens ook toegepast naar menselijk weefsel van de hersenschors, waar MAGL-activiteit selectief gevisualiseerd kon worden en prominent aanwezig was in astrocyten.

Hoofdstuk 5 beschrijft een studie naar multiple sclerose (MS), een neuro-inflammatoire en demyeliniserende ziekte die wordt gekenmerkt door focale laesies in het centrale zenuwstelsel, wat leidt tot ernstige en onomkeerbare achteruitgang van hersenfuncties. De moleculaire mechanismen die de chronische uitbreiding van laesies en daarmee de ziekteprogressie aansturen^{26,27}, zijn nog grotendeels onbekend²⁸. In dit hoofdstuk werd de moleculaire diversiteit van verschillende stadia van witte stof-laesies in MS onderzocht om moleculaire patronen te ontdekken die associëren met ziekteprogressie. Histopathologische- en klinische gegevens van MS patiënten bij de Nederlandse Hersenbank toonden aan dat (gemengd) actieve laesies met vet-stapelende microglia associeerde met een snellere ziekteprogressie. Vervolgens werd een moleculaire analyse uitgevoerd op 110 menselijke hersenweefsel van 28 MS-patiënten en 10 controle-donoren. Deze weefsels bevatten actieve, gemengd actieve/inactieve, inactieve en geremyeliniseerde laesies, naast normaal ogende witte stof, perilaesionele witte stof en controle witte stof.

Een uitgebreide lipide analyse van 712 lipidesoorten onthulde een unieke lipidesamenstelling in MS-laesies in vergelijking met gezond weefsel. Myeline-geassocieerde lipiden, zoals cholesterol, (plasmalageen)fosfolipiden en sfingolipiden, waren sterk verminderd in alle laesiestadia, terwijl geoxideerde fosfolipiden verhoogd waren. Actieve en gemengd actieve/inactieve laesies met vet-stapelende microglia vertoonden verhoogde cholesterol-opslag in lipide druppels, afkomstig van cholesterol in myeline. Bovendien waren bismonoacylglycerolfosfaten (BMPs) en geoxideerde vetzuren verhoogd in laesies met vet-stapelende microglia, wat respectievelijk wijst op een verhoogd aantal lysosomen en een ontstekingsreactie.

Transcriptoom- en proteoom analyse onthulden een uniek moleculair profiel in laesies met vet-stapelende microglia, dat het vet-stapelende microglia fenotype kon koppelen aan genen en eiwitten die betrokken zijn bij lysosomale stress, fagocytose, lipideopslag en -recycling, antivirale respons en antigeenpresentatie, met hoge GPNMB expressie als een belangrijke moleculair kenmerk. Deze signatuur werd verder bevestigd door de transcriptoom analyse te integreren met eerder gerapporteerde transcriptoom analyse op celniveau²⁹, wat hielp om een unieke moleculaire toestand te definiëren van vet-stapelende microglia ten opzichte van andere microglia. Laesies met vet-stapelende microglia vertoonden ook verhoogde immunoglobuline (IgG)-niveaus en een toegenomen infiltratie van plasmacellen, wat suggereert dat lokale IgG-productie bijdraagt aan chronische ontsteking en fagocytose.



Figuur 1. Een ontstekingscyclus die op chronische laesie-uitbreiding duidt. De moleculaire signatuur van gemengd actieve/inactieve laesies met schuimende microglia suggereert een voortdurende cyclus tussen B-cellen en schuimende microglia. Immunoglobulines (IgGs) van plasmacellen stimuleren fagocytose door microglia, wat leidt tot vet-stapelende cellen die worden gekenmerkt door ophoping van cholesterol in lipidendruppels of als kristallen³⁰. Dit veroorzaakt lysosomale stress en oxidatieve stress, wat resulteert in verhoogde productie van ontstekingsbevorderende geoxideerde vetzuren en expressie van componenten van de complementcascade, wat microglia activatie en fagocytose verder versterkt. Oxylipinen, zoals 15-HETE, PGE2 of 12-HHTre, kunnen op hun beurt bijdragen aan het aantrekken van meer adaptieve immuuncellen, B-cel differentiatie en T-cel activatie bevorderen en IgG-productie verhogen, wat resulteert in ontstekingscyclus die laesie-uitbreiding stimuleert.

Samenvattend wijzen deze moleculaire profielen op een schadelijke zichzelf-versterkende cyclus tussen vet-stapelende microglia en het adaptieve immuunsysteem, met name lokale antistof-producerende cellen^{31,32} (Figuur 1). Dit ontstekingsfenotype lijkt onafhankelijk van de instroom van immuuncellen vanuit de circulatie^{33,34}. Dit verklaart waarschijnlijk waarom dergelijke laesies niet worden aangepakt door therapieën die zich richten op de infiltratie van adaptieve immuuncellen, zoals ocrelizumab (CD20+ B-celdepletie), natalizumab (blokkering van T-celinfiltratie) en sphingosine-1-fosfaatmodulatoren zoals fingolimod (blokkering van T-celinfiltratie)³⁵. Het doorbreken van deze schadelijke cyclus is een belangrijk aanknopingspunt voor de ontwikkeling van therapieën die progressieve achteruitgang bij MS voorkomen.

ABPP in deze MS-laesies identificeerde monoacylglycerol lipase (MAGL of MGLL) als een belangrijk doelwit, met significant verhoogde activiteit in laesies met vet-stapelende microglia. Met behulp van de fluorescente chemische probes ontwikkeld in **hoofdstuk 3** werd MAGL-activiteit aangetoond in de

randen van gemengd actieve/inactieve laesies in deze vet-stapelende microglia, alsmede in astrocyten. MAGL is het belangrijkste enzym voor de omzetting van 2-arachidonoylglycerol (2-AG) naar vrij arachidonzuur (AA) in de hersenen, een belangrijke voorloper van oxylipinen³⁶. Remming van MAGL activiteit zou de oxylipine-geïnduceerde ontsteking kunnen verminderen en herstel kunnen bevorderen. Het meten van de geoxideerde vetzuren, GPNMB of andere moleculaire kenmerken van vet-stapelende microglia in het bloed of lumbaalpunctie zou in de toekomst kunnen helpen bij patiëntselectie en behandelingsmonitoring, voor een meer gepersonaliseerde behandeling van MS^{37,38}.

Hoofdstuk 6 beschrijft een onderzoek naar lipidenmetabolisme bij de ziekte van Alzheimer (AD) door lipide compositie en enzymactiviteit te analyseren met behulp van ABPP. Het opnemen van een groep *resilient* donoren - individuen met ernstige AD-pathologie maar zonder cognitieve achteruitgang - was cruciaal om processen te onderscheiden die direct gerelateerd zijn aan cognitieve achteruitgang van die gerelateerd aan AD-pathologie. Geoxideerde ω 6-vetzuren waren significant verhoogd bij AD-donoren, wat duidt op neuro-inflammatie³⁹. Triglyceriden (TAGs), met name die met een hoge mate van onverzadiging, waren verminderd bij weerbare donoren in vergelijking met AD-patiënten, wat wijst op verschillen in de vorming van lipide druppels. Oil Red O-kleuring bevestigde dat er minder lipide druppels zijn in de cellen van *resilient* donoren, wat wijst op een minder pro-inflammatoire microglia toestand bij *resilience* tegen de ziekte van Alzheimer^{40,41}.

ABPP benadrukte veranderingen in lipide metaboliserende enzymen, zoals een afname van actieve ABHD6 als reactie op AD-pathologie. Verrassend genoeg was deze afname onafhankelijk van ABHD6-expressie, wat suggereert dat er post-translationele processen zijn die de activiteit van ABHD6 reguleren. De toegevoegde waarde van ABPP wordt hier duidelijk, omdat veranderingen in ABHD6-activiteit niet zouden zijn gedetecteerd met klassieke technieken zoals transcriptoom analyse.

Integratie van lipide-, enzymactiviteits- en transcriptie data identificeerde een moleculair profiel dat gekoppeld is aan Amyloid β -plaquebelasting. Dit profiel correleerde met verhoogde inflammatoire geoxideerde ω 6-vetzuren, gliose en verlies van interneuronen bij zowel AD- als *resilient* donoren. Samenvattend laat deze studie zien dat veel moleculaire veranderingen in de frontale cortex bij AD ook voorkomen bij *resilient* donoren, die cognitief intact zijn. Echter, triglyceriden en lipide druppels waren de enige moleculaire kenmerken die verschilden tussen AD-patiënten en *resilient* donoren. Daarmee zijn lipide druppels interessant om verder te onderzoeken in de context van cognitieve achteruitgang.

Afsluitende woorden

Dit proefschrift beschrijft een chemisch-biologische benadering om lipide metabolisme bij neurologische aandoeningen in kaart te brengen. Nieuwe chemie-gebaseerde methodes werden ontwikkeld en toegepast op zowel muizen- als menselijk hersenweefsel om lipide metabolisme te visualiseren. Hiermee werden potentiële aanknopingspunten geïdentificeerd die kunnen worden benut voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen voor neuro-inflammatoire ziekten zoals multiple sclerose en de ziekte van Alzheimer. De combinatie van chemisch-biologische technieken zoals activiteit-gebaseerde eiwitprofieling (ABPP) en bio-orthogonale chemie, massa spectrometrie gebaseerde lipide- en eiwit analyse, met traditionele technieken zoals transcriptoom analyse en immunohistochemie was essentieel om goed begrip te verkrijgen van het lipide metabolisme in deze complexe neurologische ziekten. De samenwerking tussen neurowetenschappers en chemici, zoals beschreven in dit proefschrift, zal noodzakelijk blijven om nieuwe medicijnen te ontwikkelen voor hersenziektes om een fundamenteel begrip van het menselijk brein te verkrijgen.

Referenties

1. Liu, Y., Patricelli, M. P. & Cravatt, B. F. Activity-based protein profiling: The serine hydrolases. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **96**, 14694–14699 (1999).
2. Patricelli, M. P., Giang, D. K., Stamp, L. M. & Burbbaum, J. J. Direct visualization of serine hydrolase activities in complex proteomes using fluorescent active site-directed probes. *PROTEOMICS* **1**, 1067–1071 (2001).
3. Leung, D., Hardouin, C., Boger, D. L. & Cravatt, B. F. Discovering potent and selective reversible inhibitors of enzymes in complex proteomes. *Nat Biotechnol* **21**, 687–691 (2003).
4. Cisar, J. S. *et al.* Identification of ABX-1431, a Selective Inhibitor of Monoacylglycerol Lipase and Clinical Candidate for Treatment of Neurological Disorders. *J. Med. Chem.* **61**, 9062–9084 (2018).
5. Johnson, D. S. *et al.* Discovery of PF-04457845: A Highly Potent, Orally Bioavailable, and Selective Urea FAAH Inhibitor. *ACS Med. Chem. Lett.* **2**, 91–96 (2011).
6. van Egmond, N., Straub, V. M. & van der Stelt, M. Targeting Endocannabinoid Signaling: FAAH and MAG Lipase Inhibitors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **61**, 441–463 (2021).
7. Kuhn, B. *et al.* Structure-Guided Discovery of cis-Hexahydro-pyrido-oxazinones as Reversible, Drug-like Monoacylglycerol Lipase Inhibitors. *J. Med. Chem.* (2024) doi:10.1021/acs.jmedchem.4c01769.
8. Aebi, J. *et al.* Enhancing Drug Discovery and Development through the Integration of Medicinal Chemistry, Chemical Biology, and Academia-Industry Partnerships: Insights from Roche's Endocannabinoid System Projects. *CHIMIA* **78**, 499–512 (2024).
9. Long, J. Z. *et al.* Selective blockade of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis produces cannabinoid behavioral effects. *Nat Chem Biol* **5**, 37–44 (2009).
10. Long, J. Z. *et al.* Dual blockade of FAAH and MAGL identifies behavioral processes regulated by endocannabinoid crosstalk in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **106**, 20270–20275 (2009).
11. Chang, J. W., Cognetta, A. B., Niphakis, M. J. & Cravatt, B. F. Proteome-Wide Reactivity Profiling Identifies Diverse Carbamate Chemotypes Tuned for Serine Hydrolase Inhibition. *ACS Chem. Biol.* **8**, 1590–1599 (2013).
12. Ahn, K. *et al.* Mechanistic and Pharmacological Characterization of PF-04457845: A Highly Potent and Selective Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitor That Reduces Inflammatory and Noninflammatory Pain. *J Pharmacol Exp Ther* **338**, 114–124 (2011).
13. Hsu, K.-L. *et al.* DAGL β inhibition perturbs a lipid network involved in macrophage inflammatory responses. *Nat Chem Biol* **8**, 999–1007 (2012).
14. Hsu, K.-L. *et al.* Discovery and Optimization of Piperidyl-1,2,3-Triazole Ureas as Potent, Selective, and in Vivo-Active Inhibitors of α/β -Hydrolase Domain Containing 6 (ABHD6). *J. Med. Chem.* **56**, 8270–8279 (2013).
15. Ogasawara, D. *et al.* Rapid and profound rewiring of brain lipid signaling networks by acute diacylglycerol lipase inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* **113**, 26–33 (2016).
16. Ogasawara, D. *et al.* Selective blockade of the lyso-PS lipase ABHD12 stimulates immune responses in vivo. *Nat Chem Biol* **14**, 1099–1108 (2018).
17. Baggelaa, M. P. *et al.* Development of an Activity-Based Probe and In Silico Design Reveal Highly Selective Inhibitors for Diacylglycerol Lipase- α in Brain. *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 12081–12085 (2013).
18. Baggelaa, M. P. *et al.* Highly Selective, Reversible Inhibitor Identified by Comparative Chemoproteomics Modulates Diacylglycerol Lipase Activity in Neurons. *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 8851–8857 (2015).
19. Mock, E. D. *et al.* Discovery of a NAPE-PLD inhibitor that modulates emotional behavior in mice. *Nat Chem Biol* **16**, 667–675 (2020).
20. Prokop, S. *et al.* PharmacoSORM nanoscale pharmacology reveals cariprazine binding on Islands of Calleja granule cells. *Nat Commun* **12**, 6505 (2021).
21. Dotsey, E. Y. *et al.* Peroxide-Dependent MGL Sulfenylation Regulates 2-AG-Mediated Endocannabinoid Signaling in Brain Neurons. *Chemistry & Biology* **22**, 619–628 (2015).
22. Katona, I. Molecular Composition of the Endocannabinoid System at Glutamatergic Synapses. *Journal of Neuroscience* **26**, 5628–5637 (2006).
23. Uchigashima, M. *et al.* Molecular and Morphological Configuration for 2-Arachidonoylglycerol-Mediated Retrograde Signaling at Mossy Cell-Granule Cell Synapses in the Dentate Gyrus. *Journal of Neuroscience* **31**, 7700–7714 (2011).
24. Gulyas, A. I. *et al.* Segregation of two endocannabinoid-hydrolyzing enzymes into pre- and postsynaptic compartments in the rat hippocampus, cerebellum and amygdala. *Eur J Neurosci* **20**, 441–458 (2004).
25. Tanimura, A. *et al.* Synapse type-independent degradation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol after retrograde synaptic suppression. *Proc Natl Acad Sci USA* **109**, 12195–12200 (2012).
26. Frischer, J. M. *et al.* Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque: Dynamic Nature of MS Plaque. *Ann Neurol* **78**, 710–721 (2015).
27. Luchetti, S. *et al.* Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathol* **135**, 511–528 (2018).

28. Kuhlmann, T. *et al.* Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *The Lancet Neurology* **22**, 78–88 (2023).
29. Macnair, W. *et al.* snRNA-seq stratifies multiple sclerosis patients into distinct white matter glial responses. *Neuron* **113**, 1–15 (2024).
30. Cantuti-Castelvetri, L. *et al.* Defective cholesterol clearance limits remyelination in the aged central nervous system. *Science* **359**, 684–688 (2018).
31. Absinta, M. *et al.* A lymphocyte–microglia–astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. *Nature* **597**, 709–714 (2021).
32. Bogers, L. *et al.* Selective emergence of antibody-secreting cells in the multiple sclerosis brain. *eBioMedicine* **89**, (2023).
33. Absinta, M. *et al.* Identification of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions on 3T MRI. *American Journal of Neuroradiology* **39**, 1233–1238 (2018).
34. Absinta, M. *et al.* Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions. *J Clin Invest* **126**, 2597–2609 (2016).
35. Maggi, P. *et al.* B cell depletion therapy does not resolve chronic active multiple sclerosis lesions. *eBioMedicine* **94**, 104701 (2023).
36. Nomura, D. K. *et al.* Endocannabinoid Hydrolysis Generates Brain Prostaglandins That Promote Neuroinflammation. *Science* **334**, 809–813 (2011).
37. Broos, J. Y. *et al.* Association of Arachidonic Acid–Derived Lipid Mediators With Disease Severity in Patients With Relapsing and Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology* **101**, e533–e545 (2023).
38. Belien, J. *et al.* CHIT1 at diagnosis predicts faster disability progression and reflects early microglial activation in multiple sclerosis. *Nat Commun* **15**, 5013 (2024).
39. Heneka, M. T. *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Immunol* 1–32 (2024) doi:10.1038/s41577-024-01104-7.
40. Haney, M. S. *et al.* APOE4/4 Is Linked to Damaging Lipid Droplets in Alzheimer’s Microglia. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.07.21.549930> (2023) doi:10.1101/2023.07.21.549930.
41. Marschallinger, J. *et al.* Lipid-droplet-accumulating microglia represent a dysfunctional and proinflammatory state in the aging brain. *Nat Neurosci* **23**, 194–208 (2020).

List of publications

Foamy microglia link oxylipins to disease progression in multiple sclerosis

Daan van der Vliet, Xinyu Di, Tatiana M. Shamorkina, Claire Coulon-Bainier, Anto Pavlovic, Iris A.C.M. van der Vliet, Yingyu Zeng, Will Macnair, Noëlle van Egmond, J.Q. Alida Chen, Aletta M.R. van den Bosch, Hendrik J. Engelenburg, Matthew R.J. Mason, Dennis Wever, Berend Gagestein, Elise Dusseldorp, Marco van Eijk, Uwe Grether, The Netherlands Brain Bank, Amy C. Harms, Thomas Hankemeier, Ludovic Collin, Albert J.R. Heck, Inge Huitinga, Mario van der Stelt.

Manuscript in revision at Nat. Neurosci.

Preprint posted at bioRxiv 2024.10.18.619040; doi: 10.1101/2024.10.18.619040

Reduced triglycerides and lipid droplets are associated with resilience to Alzheimer's disease

Daan van der Vliet*, Luuk E. de Vries*, Xinyu Di, Brechtje de Jong, Marc T.C. van der Meij, Mariëlle van der Peet, Amy C. Harms, Thomas Hankemeier, Dick F. Swaab, Inge Huitinga, Joost Verhaagen, Mario van der Stelt.

Manuscript submitted

Spatially resolved mapping of monoacylglycerol lipase activity in the brain

Daan van der Vliet, Alex X.Y. Klinkenberg, Rik Platte, Kieran Higgins, Susanne Prokop, Miklós Zöldi, Mirjam C.W. Huizenga, Lars Kraaijevanger, Noëlle van Egmond, Verena M. Straub, Maarten H.P. Kole, Pal Pacher, Istvan Katona, Inge Huitinga, Mario van der Stelt.

Manuscript in preparation

Stimulus-dependent modulation of endocannabinoid metabolism in N9 microglia

Noëlle van Egmond, Lily Jalink, Iris A.C.M. van der Vliet, Daan van der Vliet, Anniek J. Henselijn, Marleen de Ridder; Berend Gagestein; Anna F. Stevens, Sander I. van Kasteren, Mario van der Stelt.

Manuscript in preparation

A role for ABHD12 in microglial phagocytosis of myelin debris

Noëlle van Egmond, Iris A.C.M. van der Vliet, Daan van der Vliet, Tom van der Wel, Berend Gagestein, Xinyu Di, Anna F. Stevens, Sander I. van Kasteren, Mario van der Stelt.

Manuscript in preparation

6-O-alkyl 4-methylumbelliferyl- β -D-glucosides as selective substrates for GBA1 in the discovery of glycosylated sterols

Stef Bannink, Kateryna O. Bila, Joosje van Weperen, Nina A. M. Ligthart, Maria J. Ferraz, Rolf G. Boot, Daan van der Vliet, Daphne. E. C. Boer, Herman S. Overkleeft, Marta Artola, Johannes M. F. G. Aerts.

J. Lipid Res. 2024, 65(11) 100670

A monoacylglycerol lipase inhibitor showing therapeutic efficacy in mice without central side effects or dependence

Ming Jiang*, Mirjam Huizenga*, Jonah Wirt*, Janos Paloczi, Avand Amedi, Richard J. B. H. N. van der Berg, Joerg Benz, Ludovic Collin, Hui Deng, Xinyu Di, Wouter Driever, Bobby Florea, Uwe Grether, Antonius Janssen, Thomas Hankemeier, Laura Heitman, Tsjang-Wai Lam, Florian Mohr, Anto Pavlovic, Iris Ruf, Helma van den Hurk, Anna F. Stevens, Daan van der Vliet, Tom van der Wel, Matthias Wittwer, Constant A.A. van Boeckel, Pal Pacher, Andrea Hohmann, Mario van der Stelt.
Nat. Comms. 2023, 14:8039

Chemical probes to control and visualize lipid metabolism in the brain

Jeroen M. Punt*, Daan van der Vliet*, Mario van der Stelt.
Acc. Chem. Res. 2022, 55, 3205–3217

Development of a multiplexed activity-based protein profiling assay to evaluate activity of endocannabinoid hydrolase inhibitors

Antonius P. A. Janssen, Daan van der Vliet, Alexander T. Bakker, Ming Jiang, Sebastian H. Grimm, Giuseppe Campiani, Stefania Butini, Mario van der Stelt.
ACS Chem. Biol. 2018, 13, 2406–2413

* authors contributed equally