Cell-autonomous and non-cell autonomous protection of DNAJB6 in Huntington's disease

Several neurodegenerative diseases like Huntington's disease are initiated by protein aggregation in neurons. These diseases are also associated with a multitude of responses in non-neuronal cells in the brain, in particular glial cells, like astrocytes. These non-neuronal responses have been repeatedly suggested to play a disease-modulating role, but how these may be exploited to delay the progression of neurodegeneration has remained unclear. Interestingly, one of the molecular changes that astrocytes undergo includes the upregulation of certain Heat Shock Proteins (HSPs) that are classically considered to maintain protein homeostasis. The aim of this thesis was to explore how a specific HSP not only may provide protection when expressed in the neurons (cell autonomous protection), but also if and how it might be neuroprotective when exclusively expressed in astrocytes (non-cell autonomous protection). To test this, we developed a Drosophila melanogaster model system for Huntington's disease and used DNAJB6, a potent cell autonomous protective HSP against huntingtin-related neurodegeneration. We show that expression of DNAJB6 in neurons protects against huntingtin aggregation in the brain and delays the onset of degeneration. When expressed in astrocytes DNAJB6 also delays the onset of neurodegeneration, but not by reducing aggregate load in the brain. Rather, our data suggest that DNAJB6 keeps astrocytes fit to take over the aggregate burden from the affected neurons, such that neighboring neurons are spared from the so-called spreading of aggregates throughout the brain.

Cel-autonome en niet-cel-autonome bescherming van DNAJB6 bij de ziekte van Huntington

Verschillende neurodegeneratieve ziekten, zoals de ziekte van Huntington, worden geïnitieerd door eiwitaggregatie in neuronen. Daarnaast reageren ook niet-neuronale cellen in de hersenen, in het bijzonder gliacellen, zoals astrocyten op de neurodegeneratie. Herhaaldelijk is gesuggereerd dat astrocyten een ziekte-modulerende rol zouden kunnen spelen maar of en hoe dit werkt is vooralsnog onduidelijk gebleven. Een van de moleculaire veranderingen die astrocyten ondergaan is de verhoogde aanmaak van sommige Heat Shock Proteins (HSP's). Van HSP's is bekend dat ze de eiwithomeostase onderhouden en aggregatie van eiwitten tegen kunnen gaan. Het doel van dit proefschrift was om te onderzoeken hoe een specifiek HSP niet alleen bescherming kan bieden wanneer het tot expressie wordt gebracht in de neuronen (zogenaamde cel-autonome bescherming), maar ook of en hoe het neuro-protectief kan zijn als het exclusief tot expressie wordt gebracht in astrocyten (niet-cel-autonome bescherming). Om dit te testen, ontwikkelden we een Drosophila melanogaster modelsysteem voor de ziekte van Huntington en gebruikten we DNAJB6, een krachtige cel-autonome beschermende HSP tegen huntingtine-gerelateerde neurodegeneratie. Onze data laten zien dat expressie van DNAJB6 in neuronen beschermt tegen de aggregatie van huntingtine in de hersenen en dat dit het begin van degeneratie uitstelt. Wanneer DNAJB6 expressie verhoogd wordt in astrocyten, wordt de neurodegeneratie ook uitgesteld, maar is de eiwitaggregatie in de hersenen niet verlaagd. Daarentegen blijkt dat er nu in deze hersenen astrocyten worden aangetroffen die de eiwitaggregaten bevatten. Onze data suggereren dat DNAJB6 de astrocyten in staat stelt om de aggregaten uit de dode neuronen op te nemen en daaraan niet dood te gaan. Daardoor verspreiden deze aggregaten niet naar nog gezonde neuronen en wordt de neurodegeneratie vertraagd.