



Doctoral Thesis

## The Essential Role of de Novo Fatty Acid Synthesis in CNS Myelin Regeneration

**Author(s):**

Dimas, Penelope Maria

**Publication Date:**

2017-10

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-b-000196115> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH N° 24605.

# The essential role of *de novo* fatty acid synthesis in CNS myelin regeneration

A thesis submitted to attain the degree of  
DOCTOR OF SCIENCES  
(Dr. sc. ETH Zürich)

presented by  
Penelope Maria Dimas  
Mag<sup>a</sup>. rer. nat., University of Vienna

Born on 31.05.1986  
Citizen of  
Austria

To be accepted on the recommendation of  
Prof. Dr. Ueli Suter  
Prof. Dr. Robin J.M. Franklin  
Dr. Werner J. Kovacs  
Prof. Dr. Esther Stoeckli

## Summary

A variety of pathological conditions of the central nervous system (CNS) are associated with demyelination and loss of myelinating oligodendrocytes, e.g. spinal cord injury, stroke, and primary demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS). Common to all of these pathologies is the intrinsic, yet variable, capacity of the CNS to regenerate damaged myelin sheaths, resulting in the restoration of saltatory conduction and neuroprotection. Although remyelination can be initially extensive, it characteristically fails in long-standing, chronic demyelinating pathologies, such as MS. Remyelination in the CNS is primarily mediated by a pool of adult progenitor cells, the oligodendrocyte progenitor cells (OPCs). Upon demyelination, these highly proliferative and migratory progenitors are activated and recruited to the lesion site, where they differentiate into oligodendrocytes and form new myelin sheaths around denuded axons. Proliferation of adult OPCs and subsequent differentiation into myelinating cells during remyelination requires a tremendous increase in cell size and cellular membranes, hence calling for a vast surge in lipid availability. Fatty acids are the primary apolar building blocks for complex membrane lipids, and thus myelin itself. Moreover, fatty acids are critical to a variety of fundamental cellular processes, including membrane targeting of proteins, energy storage, cell signaling and transcriptional regulation. Most cells are thought to primarily rely on uptake to maintain their fatty acids pool, but highly metabolically active and proliferative, e.g. precursor/stem cells are strongly dependent on *de novo* synthesis mediated by fatty acid synthase (FASN). The multifunctional enzyme FASN is strictly required for *de novo* synthesis of fatty acids, mostly palmitate. Tissue-specific ablation of FASN in various cell types has provided valuable insights into the diverse and largely cell type-specific functions of *de novo* fatty acid synthesis. Given the highly proliferative nature of OPCs and the tremendous demand for lipids towards membrane synthesis during remyelination, we hypothesized endogenous fatty acid synthesis in OPCs to be critical in these processes. To this end, we induced FASN depletion in adult OPCs to assess its requirement for OPC proliferation, differentiation, and remyelination, following experimental gliotoxin-induced demyelination. We show that FASN is very low expressed in OPCs, but strongly expressed in oligodendrocytes differentiated from adult OPCs during remyelination. Consistently, FASN-activity is dispensable for

adult OPC proliferation and maintenance during remyelination. Most importantly, we found FASN activity is critical for efficient CNS remyelination, an effect that is at least in part dependent on the requirement of FASN-mediated *de novo* fatty acid synthesis for maintaining the adult OPC-derived oligodendrocyte population during remyelination. Our results add valuable information to the understanding of the regulation of the remyelination process in demyelinating conditions, a promising currently pursued drug target.

## **Zusammenfassung**

Demyelinisierung und Verlust von myelinisierenden Oligodendrozyten tritt in einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen und Schädigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) auf, so beispielsweise bei Rückenmarksverletzungen, Schlaganfällen und primär demyelinisierenden Erkrankungen wie Multipler Sklerose (MS). Gemein ist diesen Erkrankungen die intrinsische, wenn auch variable Kapazität des ZNS die beschädigte Myelinschicht zu regenerieren, was zur Wiederherstellung der saltatorischen Reizweiterleitung und Verhinderung irreversibler neurologischer Schädigungen führt. Obwohl Remyelinisierung anfänglich umfangreich sein kann, scheitert sie charakteristisch in langjährigen, chronischen demyelinisierenden Erkrankungen wie MS. Die Remyelinisierung des ZNS wird primär durch eine Population von adulten Vorläuferzellen, den Oligodendrozytenvorläuferzellen (OVPs) vermittelt. Demyelinisierung führt zur Aktivierung dieser hoch proliferativen und migratorischen Vorläuferzellen, welche zur Läsion rekrutiert werden, dort zu Oligodendrozyten differenzieren und eine neue Myelinschicht um demyelinisierte Axone bilden. Die Proliferation von adulten OVPs und die anschließende Differenzierung in myelinisierende Zellen erfordert ein enormes Zellwachstum und Vergrößerung der Zellmembran, was folglich zu einem starken Anstieg im Bedarf an Membranlipiden führt. Fettsäuren sind die primären apolaren Bausteine von komplexen Membranlipiden und damit von Myelin selbst. Darüber hinaus sind Fettsäuren essentiell für eine Vielzahl grundlegender zellulärer Prozesse, wie z.B. Membraninsertion von Proteinen, Energiespeicherung, Zellkommunikation und Kontrolle der Genexpression. Die meisten Zellen sind grösstenteils auf die Aufnahme von Fettsäuren aus dem Blutkreislauf angewiesen, aber metabolisch hoch aktive und proliferative Zellen, wie Vorläufer- oder Stammzellen, sind stark abhängig von der endogenen Synthese von Fettsäuren durch die Fettsäuresynthase (FASN). Das multifunktionale Enzym FASN synthetisiert hauptsächlich Palmitat, welches als Vorläufer für alle nicht-essentiellen Fettsäuren dient. Die gewebespezifische Ablation von FASN in verschiedenen Zelltypen hat wertvolle Einblicke in die vielfältigen und weitestgehend zelltypspezifischen Funktionen der endogenen Fettsäuresynthese geliefert.

Angesichts ihrer stark proliferativen Natur und dem enormen Bedarf an Lipiden für die Membransynthese während der Remyelinisierung untersuchten wir die Funktion der endogene Fettsäuresynthese in adulten OVPs und von ihnen abstammenden Oligodendrozyten. Zu diesem Zweck depletierten wir FASN in adulten OVPs, und untersuchten Auswirkungen auf deren Proliferation, Differenzierung und Remyelinisierung nach experimenteller, Gliotoxin-induzierter Demyelinisierung. Wir konnten zeigen, dass FASN in OVPs nur in geringen Mengen exprimiert wird, aber in differenzierten Oligodendrozyten, die während der Remyelinisierung von adulten OVPs gebildet werden, stark ansteigt. Dementsprechend ist FASN-Aktivität für die Proliferation und Aufrechterhaltung der adulten OVP Population während der Remyelinisierung auch entbehrlich. Insbesondere konnten wir zeigen, dass FASN-Aktivität essentiell für eine effiziente Remyelinisierung des ZNS ist. Dieser Effekt kann teilweise durch die Abhängigkeit der differenzierten Oligodendrozytenpopulation von endogener Fettsäuresynthese durch FASN erklärt werden, welche FASN Aktivität benötigt um eine ausreichende Dichte an differenzierten Oligodendrozyten während der Remyelinisierung aufrecht zu erhalten. Unsere Ergebnisse liefern wertvolle Erkenntnisse zum Verständnis des Remyelinisierungsprozesses in demyelinisierenden Erkrankungen, einem vielversprechenden und derzeit stark nachverfolgten Ziel für pharmakologische Intervention in demyelinisierenden Erkrankungen.