ETH zürich

ETH Library

The influence of nutritional stress on growth and tissue homeostasis in Drosophila

Doctoral Thesis

Author(s):
Seisenbacher, Gerhard

Publication date:
2010

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-006315743

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 Nr. 19119

The influence of nutritional stress on growth and tissue homeostasis in *Drosophila*

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER WISSENSCHAFTEN

der

ETH ZÜRICH

GERHARD SEISENBACHER

Mag.rer.nat, Universität Wien

geboren am 23. April 1982

von Wien,Österreich

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. Ernst HAFEN

Prof. Dr. Romeo RICCI

Prof. Dr. Matthias GAESTEL

Prof. Dr. Bruno LEMAITRE

Zürich, 2010

ZUSAMMENFASSUNG

Lebewesen stehen in engem Kontakt mit ihrer Umwelt. Aus der Umgebung werden Nährstoffe bezogen, welche die Grundlage für Wachstum und Lebenserhaltung bilden. Andererseits sind die Organismen vielen Bedrohungen aus der Umwelt ausgesetzt (Umweltstresse wie UV-Strahlen, Hitze, giftige Stoffe wie Schwermetalle). Verschiedene molekulare Signalwege sind entstanden, die auf äusserliche Veränderungen reagieren. Defekte in diesen Signalwegen tragen beim Menschen zur Entstehung von Krankheiten bei. In dieser Arbeit beschäftigte ich mich vor allem mit dem Insulin und Insulin-artigen Wachstumsfaktoren Signalweg (IIS) und dem Stress-Aktivierten Proteinkinasen Signalweg (SAPK).

IIS reguliert in höheren Vielzellern verschiedene Aspekte des Wachstums und spielt eine wichtige Rolle im Ernährungs- und Energiehaushalt. Das klassische Insulin selber reguliert beim Menschen weniger das Wachstum sondern funktioniert als Hormon, das den Zuckerhaushalt reguliert. Fehlt es an Insulin oder IGF, kommt es zu Erkrankungen wie Zwergenwuchs (IGF) oder Diabetes (Insulin). Permanente Aktivierung der Proteinkinase Akt/PKB oder der Lipidkinase PI3K sowie Mutationen in PTEN, einem Gegenspieler von PI3K, tragen auch zur Krebsentstehung bei.

Die SAPKs reagieren spezifisch auf verschiedene Stressoren und sind wichtig für eine korrekt ablaufende Stressantwort. Die zwei Untergruppen p38 SAPKs und JNK SAPKs spielen auch eine Rolle in der Entstehung Krankheiten. Besonders p38 und MK2, ein Bindungspartner von p38, sind in verschiedene entzündliche Erkrankungen involviert.

Wir verwenden *Drosophila melanogaster*, um den Einfluss von Umweltfaktoren auf IIS und SAPKs zu studieren. Beide Signalwege kommen in der Fruchtfliege vor und haben dort auch eine ähnliche Funktion, sind aber wesentlich weniger komplex als bei Säugetieren.

IIS ist auch für die Regulierung des Zellwachstums und der Zellteilung in *Drosophila* wichtig. Wir konnten zeigen, dass Zellen, denen *PTEN* fehlt, weniger anfällig auf Hungerbedingungen reagieren und sogar normales

Gewebe im sich entwickelnden *Drosophila* Auge verdrängen können. Unsere Ergebnisse unterstützen und ergänzen eine kürzliche Studie, die gezeigt hat, dass Tumorzellen mit erhöhter PI3K Aktivität vor dem Verhungern geschützt sind.

Werden Komponenten des p38 SAPKs in *Drosophila* mutiert (p38a, p38b oder MK2), so zeigen die mutanten Fliegen unter normalen Laborbedingungen kaum Defekte, reagieren aber sehr empfindlich auf verschiedene Stresse. Wir konnten zeigen, dass MK2 einen Komplex mit p38b in *Drosophila* bildet. Dieser Komplex schützt die Darmzellen vor Stress. Fehlt MK2 oder p38b, so wird der JNK SAPK zu aktiv, was zu einem Absterben der Darmzellen führt. Diese Ergebnisse könnten bedeuten, dass auch beim Menschen, die an entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa leiden, die Funktion von p38 und JNK SAPK gestört ist.

SUMMARY

All organisms are not isolated entities but are in permanent crosstalk with their surrounding. To support growth, an integral part of life, nutrients have to be acquired. On the other hand, the environment can be harmful and organisms have to protect themselves against various stresses. Several pathways evolved that respond to environmental changes and help the organism to adapt to the new situation. Defects in those signalling pathways can lead to various diseases in humans. The aim of my work was to analyse the interplay between environment and the signalling pathways. We focused on insulin and insulin-like growth factor signalling (IIS) and the Stress-activated protein kinases (SAPKs).

IIS is found in higher eukaryotes and regulates growth, proliferation, metabolism and energy homeostasis. In humans, lack of IGF can lead to dwarfism. The “classical” insulin is not directly involved in growth but is an essential hormone that regulates the glucose metabolism, and defects in insulin signalling lead to diabetes. Overactivation of PI3K, a lipid kinase, and PKB/Akt, a protein kinase, as well as mutations in PTEN, a lipid phosphatase that counteracts PI3K, are involved in the development of cancer.

p38 SAPKs and JNK SAPK, the two branches of SAPK signalling, respond to various environmental stresses, but are also involved in many human diseases. Of special medical interest are p38 and its target MK2 since those two kinases are involved in various inflammatory diseases.

We use *Drosophila melanogaster* to study how environmental cues influence IIS and the SAPKs. Both signalling pathways are conserved and have similar functions from flies to humans. IIS and SAPKs circuits are much simpler in mammals and the fruitfly is amenable to genetic manipulation.

Here we show that IIS is important to regulate not only the size and weight of flies under normal but also under starvation conditions. Furthermore, *PTEN* mutant cells have a growth advantage over wild-type cells and can overtake the developing eye tissue in larvae reared on food that is reduced in yeast, the major source of amino acids. Our results support and amend a recently

published study where the authors showed that tumour cells with increased PI3K activity are less sensitive to starvation than cells with normal IIS signalling.

Mutating components of p38 SAPKs results in viable flies with almost no defects under normal laboratory conditions. If those flies are stressed, they are more sensitive than there wild-type flies. We show that MK2 forms a complex with p38b and that this complex is important for homeostasis of hindgut enterocytes. Flies deficient for p38b or MK2 have increased JNK activity and patches of apoptotic cells in their hindgut. Thus, MK2/p38b is required to respond to stress and to regulate the degree of JNK activation in the hindgut cells. Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are the two most common forms of inflammatory bowel diseases (IBDs) in humans. Our results support the idea that deregulation of p38 SAPK and JNK SAPK in the enterocytes could be one aspect in the development of the IBDs.