



Samenvatting proefschrift Saskia Jacobs

“Hereditary Tyrosinemia type 1 revisited”

Promotie: 1 november 2005
Universiteit Utrecht

Promotor:
Prof. dr. R. Berger

Co-promotoren:
Dr. I.E.T. van den Berg

Tyrosinemie type I (HTI) is een erfelijke ziekte die gepaard gaat met ernstige lever- en nierproblemen. Kinderen die niet behandeld worden, kunnen vroegtijdig sterven aan acuut leverfalen. Kinderen met een minder agressieve vorm van HTI kampen met geleidelijke lever- en nierproblemen en lopen risico op leverkanker. Tegenwoordig worden HTI- patiënten behandeld met NTBC, een medicijn dat de lever- en nierproblematiek effectief bestrijdt. Helaas is NTBC niet in staat om de vorming van leverkanker te voorkomen. Wij hebben in de HTI-muis aangetoond dat NTBC HTI-levergenexpressie niet volledig kan normaliseren. Dit zou wel eens ten grondslag kunnen liggen aan de vorming van leverkanker. NTBC zelf heeft ook effect op genexpressie in de gezonde lever. De mogelijke gevolgen hiervan kunnen meetellen wanneer HTI-patiënten gedurende de behandeling met NTBC onverwachte bijwerkingen vertonen. We hebben ontdekt dat de nieren van HTI-muizen zeer gevoelig zijn voor schade als gevolg van aan HTI gerelateerde giftige stoffen. Dat zou kunnen betekenen dat ook de nieren van HTI-patienten tijdens langdurige NTBC-behandeling risico lopen op schade. Er is ook een verhoogde ongevoeligheid voor celdood in de nieren van HTI-muizen wanneer NTBC-behandeling wordt stopgezet. Dit zou kunnen betekenen dat ook HTI-patiënten die een levertransplantatie zijn ondergaan, omdat NTBC-behandeling niet is aangeslagen, nog altijd risico lopen op nierproblemen. Tot slot hebben we de celdood en de verhoogde ongevoeligheid hiervoor in lever en nier van de HTI-muis onderzocht en hebben we de Wnt/ β -catenine signaleringsroute en de ERK-cascade gekarakteriseerd als 2 signaal-transductieroutes die daar mogelijk bij betrokken zijn. Onze resultaten suggereren dat Wnt/ β -catenine signalering bescherming biedt tegen necrose-achtige celdood, maar tegelijkertijd een rol speelt in het executeren van apoptose-achtige celdood, terwijl activering van de ERK route juist geassocieerd wordt met verschillende vormen van celdood. Ons inziens spelen deze signaleringsroutes een belangrijke rol bij het bepalen van het lot van HTI-cellen en aangezien HTI-patiënten gevoelig blijven voor de ontwikkeling van HCC en nierproblemen kunnen ontwikkelen, dringen wij aan op verdere identificatie van deze en andere factoren, voor de ontwikkeling van een optimale behandeling voor HTI. ◀

Aan de publicatie van dit proefschrift werd een financiële bijdrage geleverd door de
Nederlandse Vereniging voor Hepatology.

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org