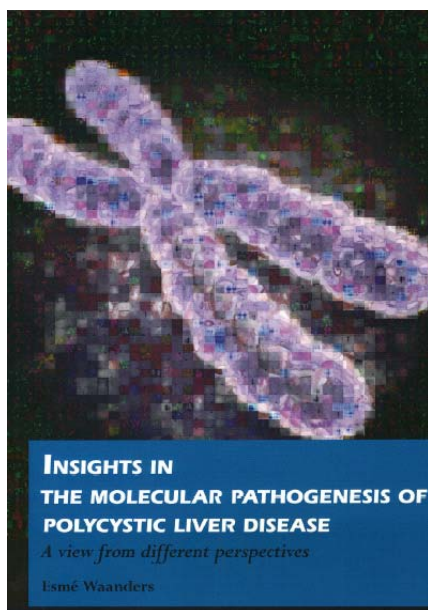




Nederlandse
Vereniging voor
Hepatology



Samenvatting proefschrift Esmé Waanders

*'Insights in the molecular pathogenesis of polycystic liver disease:
a view from different perspectives'*

Promotiedatum: 17 december 2008
Radboud Universiteit Nijmegen

Promotor:
Prof. dr. J.P.H. Drenth

Een ernstige vergroting van de lever door vele cysten is de belangrijkste bevinding bij patiënten met een polycysteuze leverziekte (PCLD). Deze erfelijke aandoening wordt veroorzaakt door mutaties in het PRKCSH of SEC63 gen. Deze genen coderen voor de eiwitten hepatocystine en Sec63p. Het is echter niet duidelijk hoe verstoring van deze eiwitten kan leiden tot cystegroei in de lever. Het voornaamste doel van het proefschrift was dan ook het inzicht krijgen in de PCLD pathogenese.

In het serum en cystenvloeistof van patiënten vonden we sterk verhoogde waarden van de tumormarker CA19-9, die daalden na behandeling van de cysten. CA19-9 zou daarom goed gebruikt kunnen worden als biomarker om ziekte progressie en interventie-effectiviteit te beoordelen. DNA-onderzoek liet zien dat de frequentie en ernst van de mutaties hoger is bij patiënten met meer dan 20 levercysten, maar dat ook patiënten met minder dan 10 cysten mutaties in één van beide genen kunnen hebben. Uitgebreide analyse van alle 47 geïdentificeerde mutaties toonde aan dat de mutaties de secundaire of tertiëre structuur van het eiwit beïnvloeden of gelocaliseerd zijn in belangrijke eiwit domeinen. We waren benieuwd of hepatocystine nog gemaakt wordt in de lever bij patiënten met een polycysteuze lever. Bij deze patiënten met een dominante aandoening is naast een gezond gen, een afwijkend gen aanwezig. Bij patiënten met een PRKCSH mutatie zagen we dat hepatocystine in het cystenepitheel verdwenen was. Bovendien konden we het niet in het cyste vocht van deze patiënten aantonen. Nader onderzoek van het DNA uit het cystenepitheel wees uit dat er een tweede genetische afwijking van het hepatocystine verworven was. Bij 60% van de onderzochte cysten een klein deel van het chromosoom waar hepatocystine wordt gecodeerd was verdwenen en bij 30% vonden we een tweede mutatie. Deze resultaten steunen de gedachte dat er 2 genetische afwijkingen in het hepatocystine nodig zijn om te komen tot cystevorming. ◀

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org