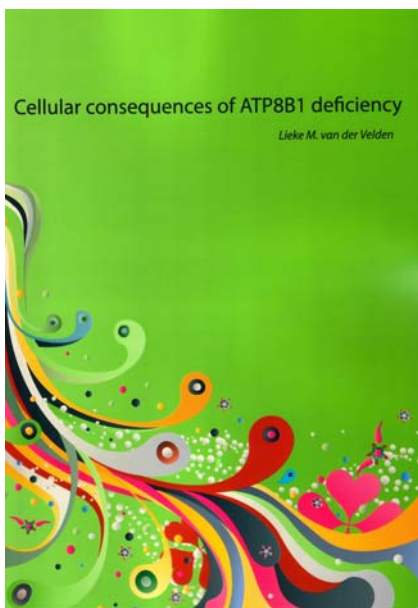




Nederlandse
Vereniging voor
Hepatology



Samenvatting proefschrift Lieke M. van der Velden

'Cellular consequences of ATP8B1 deficiency'

Promotiedatum: 28 juni 2010
Universiteit Utrecht

Promotor:
Prof.dr. R. Berger

Co-promotor:
Prof. dr. M. Müller

Mutaties in het ATP8B1 gen liggen ten grondslag aan een spectrum van erfelijke cholestase syndromen (PFIC1 – BRIC1), die tezamen "ATP8B1 deficiëntie" worden genoemd. Naast cholestase hebben sommige patiënten met ATP8B1 deficiëntie extrahepatische symptomen zoals diarree, pancreatitis en gehoorverlies. Deze kunnen hoogstwaarschijnlijk worden verklaard door ATP8B1 expressie in o.a. darm, alvleesklier en in cochleaire haarcellen.

ATP8B1 behoort tot de familie van P4 P-type ATPasen, waarvan wordt gedacht dat ze (amino-)fosfolipiden transporteren. Echter, er wordt nog niet in detail begrepen hoe een niet functionerend ATP8B1 cholestase (en de extrahepatische symptomen) veroorzaakt. Dit proefschrift beschrijft wat de gevolgen zijn van ATP8B1 deficiëntie op cellulair niveau. De moleculaire consequenties van zeven verschillende ATP8B1 mutaties werden systematisch geanalyseerd. De meerderheid van de mutanten werd niet goed gevouwen. Eiwitvouwing kan verbeterd worden door het toedienen van farmacologische chaperones, bv. 4-fenylbutyraat. Toevoeging van deze stof aan cellen getransfecteerd met ATP8B1 mutanten verbeterde de eiwitvouwing. Toevoegen van 4-fenylbutyraat had het meeste effect op de p.I661T mutatie, de meest voorkomende mutatie in BRIC1 patiënten. In de toekomst zou daarom behandeling met farmacologische chaperones zoals 4-fenylbutyraat een effectieve behandeling kunnen zijn voor BRIC1 patiënten.

Tevens onderzochten we de gevolgen van ATP8B1 deficiëntie op cellulair niveau in enterocyten in vitro. In de enterocyt gelijkende Caco-2 cellen waren de meest prominente cellulaire defecten als gevolg van ATP8B1 deficiëntie het verlies van microvilli op de apicale membraan en verminderde expressie van apicaal gelokaliseerde eiwitten. Tevens is galzoutimport in ATP8B1 deficiënte Caco-2 cellen aangedaan, niet als gevolg van verminderde functie van FXR, maar meer waarschijnlijk door verminderde ASBT expressie op de apicale membraan. Deze resultaten zouden de diarree in ATP8B1 deficiënte patiënten kunnen verklaren. Verlies van microvilli op het apicale membraan is ook beschreven voor andere polaire celtypen zoals hepatocyten en cochleaire haarcellen met Atp8b1 deficiëntie. Deze cellulaire defecten als gevolg van ATP8B1 deficiëntie vormen een uitgangspunt om de cholestase en de secundaire extrahepatische symptomen te kunnen verklaren. ◀

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org