



**Samenvatting proefschrift  
M.D. Appelman**

**‘Molecular insight into the bile acid transporter  
NTCP’**

**Promotiedatum: 7 mei 2020  
Universiteit van Amsterdam**

**Promotor:**

Dr. K.F.J. van de Graaf  
Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink

Galzouten hebben naast hun emulgerende rol in de dunne darm een hormoonachtige signaal-functie bij energieverbruik, vetmetabolisme en suikermetabolisme. Galzouten circuleren in het lichaam via de enterohepatische kringloop. De galzouttransporter NTCP (Natrium taurocho-laal co-transporterend proteïne) is de essentiële transporter voor de opname van galzouten in de lever. Het remmen of ontbreken van NTCP zorgt voor een verhoogde galzoutconcentratie in het bloed. Daarnaast is NTCP ook de receptor voor Hepatitis type B virus en Hepatitis type D virus. In dit proefschrift heb ik onderzocht hoe moleculaire aanpassingen aan NTCP of binding aan specifieke eiwitten de functie van NTCP beïnvloedt en wat voor effecten er zijn op virale infectie. We vonden dat de twee suikerresiduen op NTCP essentieel zijn voor galzout-transport en HBV infectie en dat de competitie tussen 2 signaal-eiwitten die binden aan NTCP (ubiquitin = afbraak versus SUMO = niet-afbraak) de degradatie van NTCP reguleert. We hebben calnexin geïdentificeerd als een NTCP-bindend eiwit. Tijdens cholestase, en daarbij de opstapeling van giftige galzouten in de lever, is er een FXR-onafhankelijke toename van ER-stress dat vervolgens een verlaging geeft van calnexin en daardoor een vermindering van NTCP-eiwit expressie en functie.

Ook hebben we gekeken naar de interactie tussen NTCP en een peptide (Myrcludex B) dat competeert met HBV binding aan NTCP en galzouttransport remt. Met behulp van geavan-ceerde microscopie konden we aantonen dat Myrcludex B kan springen van een ‘oud’ NTCP molecuul naar een nieuwgevormd NTCP molecuul. Dit kan verklaren waarom virale infectie langdurig geremd wordt na Myrcludex B toediening terwijl galzoutconcentraties alweer ge-normaliseerd raken. Het inzicht in de complexe regulatie van NTCP kan bijdragen aan inzicht in de mechanismen die de leverschade beperken bij cholestase of de exploitatie van NTCP als therapeutische doelwit in de virologie of in metabole ziekten.

---

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:  
[www.hepatologie.org](http://www.hepatologie.org)