



Samenvatting proefschrift E. Wills

'Modelling molecular mechanisms of polycystic liver disease'

**Promotiedatum: 20 april 2018
Radboud Universiteit Nijmegen**

Promotor:

Prof. dr. J.P.H. Drenth
Prof. dr. Ir. R. Roepman

Autosomaal dominante polycysteuse leverziekte is een erfelijke aandoening. De ziekte veroorzaakt meerdere met vocht-gevulde cysten in de lever. Dit veroorzaakt voornamelijk door een toegenomen buikomvang klachten. Mutaties in genen als PRKCSH, SEC63, LRP5, GANAB, ALG8, SEC61B of PKHD1 leiden tot een abnormale cellulaire reactie van cholangiocyten, waardoor delen van de galwegen willekeurig uitbreiden. De willekeur van deze expansie blijkt te berusten op het ontstaan van zogenaamde 'second-hits'. Dit is een proces waarbij willekeurig, het tweede, eerder nog intacte allel van het ziektegen muteert.

Ditzelfde proces treedt op bij ziektegenen PKD1 en PKD2, waarbij naast levercysten echter nierencysten een hoofdrol spelen. Het ziekteproces werd in de thesis in hoofdstuk I samengevat I.

In de thesis werd cyste ontwikkeling verder met meerdere technieken bestudeerd. In hoofdstuk twee werd onderzoek gedaan naar de genetische basis van levercysten door middel van hoge resolutie SNP arrays². Ook deden we onderzoek naar het proteïne-interactoom van de levercystegenen PRKCSH, SEC63 en LRP5³. Daarbij ontwikkelden we een model op basis van knockout van de cystegenen in een cholangiocytenlijn. Deze knockout van genen bleek in dit model een duidelijke vermindering van de vorming van primaire cilia te veroorzaken. Dit zijn een soort cellulaire antennes, waarvan verstoring mogelijk leidt tot cystevorming.

Een stap verder gingen we vervolgens door cellen van levercysten op te kweken in omstandigheden die geschikt zijn voor leverstamcellen. In deze condities ontstonden ook sferische 'organoïden', die veel eigenschappen van levercysten in een petrischaal nabootsten, waaronder de second-hits. Zodoende werd een nieuw onderzoeksmodel ontwikkeld, waarmee onderzoek naar moleculaire mechanismes van cystevorming nauwkeuriger mogelijk is.

In het laatste hoofdstuk werd gepoogd de levercystegenen in zebravissen uit te schakelen. Alhoewel mutaties in de eitjes geïntroduceerd konden worden, leidde dit tot niet gedijen van de daaruit voortgekomen zebravisslarven en werden de dieren niet volwassen. Cysten werden in histologische coupes van de lever niet waargenomen.

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org

Referenties

1. Polycystic liver disease: ductal plate malformation and the primary cilium. Trends Mol Med. 2014 May;20(5):261-70
2. Chromosomal abnormalities in hepatic cysts point to novel polycystic liver disease genes. Eur J Hum Genet. 2016 Dec;24(12):1707-1714
3. Liver cyst gene knockout in cholangiocytes inhibits cilium formation and Wnt signaling. Hum Mol Genet. 2017 Nov 1;26(21):4190-4202

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org