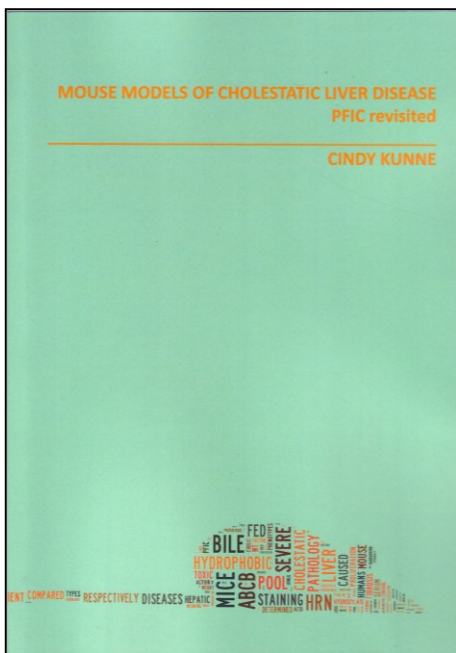




Nederlandse
Vereniging voor
Hepatology



Samenvatting proefschrift Cindy Kunne

'Mouse Models of cholestatic liver disease; pfic revisited'

Promotiedatum: 15 november 2013
Universiteit van Amsterdam

Promotor:

Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink

Co-promotor:

Dr. C.C. Paulusma

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) is een ernstige erfelijke vorm van cholestase. Er zijn 3 typen bekend (PFIC1-3) die worden veroorzaakt door mutaties in respectievelijk ATP8B1, ABCB1 en ABCB4. Deze genen coderen voor transporteiwitten in het canalulaire membraan van de hepatocyt die nodig zijn voor de juiste galvorming. Muismodellen met een gelijke mutatie vertonen echter een minder ernstig ziektebeeld dan patiënten. Het is onze hypothese dat dit verschil tussen muis en mens is te danken aan een verschil in hydrofobiciteit en toxiciteit van de circulerende galzouten in mens en muis. We hebben geprobeerd een meer humaan muismodel te creëren door een muismodel te gebruiken met een verminderde galzout (re)hydroxyleringscapaciteit.

Doordat muizen in staat zijn galzouten te (re)hydroxyleren zullen zij altijd een meer hydrofiele galzoutpool hebben in vergelijking tot mensen. Wij hebben gekeken naar een muismodel met verminderde galzoutsynthese en (re)hydroxyleringscapaciteit. Deze muizen (hepatic reductase null; Hrn) missen 95% van alle cytochroom p450 activiteit in de lever en hebben daardoor een sterk verminderde galzoutpool (~30% vergeleken met WT muizen) bestaande uit relatief hydrofobe galzouten. Door deze muizen een dieet met (hydrofoob) galzout te geven krijgen zij een meer hydrofobe galzoutpool. Het kruisen van deze muizen met Atp8b1G308V/G308V en Abcb4-/- muizen (respectievelijk modellen voor PFIC1 en PFIC3) laat zien dat beide dubbeltransgene modellen ontvankelijker zijn voor cholestase en dat de ernst van het ziektebeeld wordt bepaald door hydrofobiciteit van plasma of gal in respectievelijk Atp8b1G308V/G308V /Hrn en Abcb4-/-/Hrn muizen. Echter de ernst van het ziektebeeld is nog altijd niet zo ernstig als in de mens.

Tevens heb ik in dit proefschrift laten zien dat de natuurlijke steatose die Hrn muizen hebben afneemt door het voeren van een galzoutdieet. Deze vermindering van levervet is FXR-afhankelijk. ◀

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org