



Samenvatting proefschrift Wendy van der Woerd

'ATP8B1 deficiency; steps towards personalized therapy'

**Promotiedatum: 27 november 2015
Universiteit van Amsterdam**

Promotor:
Prof. dr. U.H.W. Beuers

Co-promotor:
Dr. R.H.J. Houwen
Dr. K.F.J. van de Graaf

ATP8B1 deficiëntie is een ernstige autosomaal recessieve leverziekte veroorzaakt door mutaties in het ATP8B1 gen. Patiënten met ATP8B1 deficiëntie presenteren zich meestal op jonge leeftijd met intermitterende of progressieve cholestase en hardnekkige en onbehandelbare jeuk. Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan het uiteindelijke ziektebeeld is voor de meeste mutaties onbekend. Medicamenteuze therapie voor de progressieve variant werkt onvoldoende waardoor leverschade kan ontstaan en uiteindelijk een levertransplantatie noodzakelijk is. Voor deze groep patiënten is de ontwikkeling van nieuwe behandelingsopties, waaronder mutatie-specifieke therapie, essentieel. In dit proefschrift introduceren we totale biliaire diversie, een operatie waarbij de galafvoer naar de darm volledig geblokkeerd wordt, als veilige en effectieve therapie voor een specifieke groep patiënten met progressieve ATP8B1 deficiëntie. In het tweede deel van het proefschrift bestuderen we therapeutische opties voor specifieke typen mutaties in het ATP8B1 gen. Eerst laten we zien dat abnormale pre-messenger RNA splicing een van de onderliggende mechanismen is van ATP8B1 deficiëntie. Vervolgens tonen we aan dat het mogelijk is om deze afwijkende splicing te herstellen door gebruik te maken van UI small nuclear RNA (snRNA). UI snRNA kan splicing in gang zetten door te binden aan de exon-intron overgang (donor splice-site). Behandeling met UI snRNA's die zo aangepast waren dat ze exact overeenkwamen met de gemuteerde exon-intron overgang, resulteerde in een indrukwekkende in vitro correctie van de afwijkende splicing tot vrijwel normaal. Tot slot bestudeerden we een specifieke ATP8B1 mutatie die geassocieerd is met verkeerde eiwit vouwing (p.I661T). ATP8B1 eiwitten die verkeerd gevouwen zijn, kunnen niet getransporteerd worden naar de plasma membraan. Wij identificeerden zes stoffen die dit transport in vitro konden herstellen. Dankzij de bevindingen uit dit proefschrift zijn er belangrijke stappen gezet in de ontwikkeling van een meer gepersonaliseerde behandeling van patiënten met ATP8B1 deficiëntie.

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org