



Samenvatting proefschrift R. van Dijk

'Advanced treatment of severe hyperbilirubinemia and cholestasis'

**Promotiedatum: 15 februari 2019
Aula der Universiteit te Amsterdam**

Promotoren:
Prof. dr. U.H.W. Beuers
Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink

Copromotor:
Dr. P.J. Bosma

Crigler-Najjar syndroom is een zeldzame genetische aandoening die wordt gekenmerkt door geelzucht vanaf de geboorte vanwege een ophoping van serum ongeconjugerd bilirubine. Ongeconjugerd bilirubine is een toxisch metaboliet wat o.a. ontstaat bij de afbraak van rode bloed cellen. Normaliter wordt ongeconjugerd bilirubine omgezet in de lever door het eiwit UGT1A1 naar het niet toxische geconjugeerde bilirubine, waarna het kan worden uitgescheiden via de gal. Bij patiënten met het Crigler-Najjar syndroom ontbreekt het UGT1A1 eiwit in de lever.

In het eerste deel van het proefschrift laten wij onder andere in een dieren model voor Crigler-Najjar syndroom (de Gunn rat) zien dat we via gentherapie actief UGT1A1 eiwit in de lever tot expressie krijgen. We gebruiken hiervoor het niet schadelijke virus AAV (adeno associated virus) om het gen van UGT1A1 in de lever te krijgen. We laten zien dat het serum ongeconjugeerde bilirubine gehalte daalt, dat het effect langdurig aanwezig in de ratten is en dat er geen ongewenste bijwerkingen optraden. Tevens laten we zien dat door middel van manipulatie van het immuunsysteem, door het blokkeren van receptoren (scavenger receptor) de therapie nog effectiever is bij vrouwelijke ratten.

In het tweede deel van het proefschrift hebben we gekeken naar patiënten met een belemmering van de gal afvoer, zogenaamde cholestase (chole= gal, stase= stilstand). Cholestase leidt tot een ophoping van (schadelijke) moleculen, zoals bilirubine en galzouten, in het bloed. Cholestase kan worden veroorzaakt door ziekte in de lever of door obstructie van de galwegen. We hebben laten zien dat het antibiotica Rifampicine effectief en veilig is in de behandeling van patiënten met cholestase op basis van zogenoemde 'persistant hepatocellular secretion failure'. Tevens hebben we laten zien serum gehalte van autotaxine correleert met de jeuk beleving van patiënten met cholestase. En dat bij een effectieve behandeling van de cholestatische jeuk, met o.a. Rifampicine, het autotaxine serum gehalte weer daalt.

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org