



Samenvatting proefschrift Vincent A. van der Mark

‘ATP8B1 and cellular trafficking’

Promotiedatum: 11 april 2017
Universiteit Amsterdam

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

Co-promotor:
Dr. C.C. Paulusma

PFIC1 en BRIC1 zijn autosomaal recessieve leverziekten die worden veroorzaakt door mutaties in het gen ATP8B1. ATP8B1 is een eiwit dat fosfolipiden in celmembranen ‘flipt’ om een correcte membraan-omgeving te creëren en/of te onderhouden. De oorzaak van enkele extrahepatische fenotypen die geassocieerd zijn met PFIC1 en BRIC1, zoals diarree en gevoeligheid voor longinfecties, zijn nauwelijks bestudeerd. In dit proefschrift hebben wij de rol van ATP8B1 in het intracellulair vesiculair transport bestudeerd.

Wij laten zien dat gemuteerde ATP8B1 varianten, die geassocieerd zijn met PFIC1, nauwelijks verschijnen aan het (apicale) plasmamembraan van de modelcellijnen UPS en WIF-B9, terwijl gemuteerd ATP8B1 van BRIC1 patiënten een intermediaire plasmamembraanexpressie heeft. Dit geeft een verklaring voor het verschil in fenotype tussen PFIC1 en BRIC1 patiënten. Bovendien laten wij zien dat een functionele ATP8B1-CDC50A heterodimeer noodzakelijk is voor de apicale membraanlokalisatie, activiteit en insertie van de galzouttransporter ASBT in humane Caco-2 cellen. Een veranderde elektrolytsamenstelling in fecale monsters van patiënten wijst erop dat de diarree een secretoire oorzaak heeft. Galzoutmalabsorptie door verlaagde ASBT expressie zou hieraan een bijdrage kunnen leveren. In ATP8B1 gedepleteerde humane intestinale Caco-2 en T84 cellen en humane epitheliale Calu-3 longcellen is de apicale lokalisatie van het chloridekanaal CFTR verminderd. Dit verklaart mogelijk sommige extrahepatische fenotypes zoals verminderde zweetklierfunctie en milde longinfecties. Tenslotte laten wij zien dat depletie van subunit CDC50A in gekweekte en primaire humane macrofagen resulteert in lipopolysaccharide (LPS) geïnduceerde hypersecretie van pro-inflammatoire cytokines en verminderde expressie van anti-inflammatoire genen. Wij vinden een aangedane internalisatie van TLR4 die mogelijk de hyperactiviteit van CDC50A gedepleteerde macrofagen verklaart. Knockdown van ATP8B1 en ATP11A in macrofagen leidt tot een vergelijkbaar pro-inflammatoir fenotype en verminderde LPS geïnduceerde internalisatie van TLR4.

De bijdrage van ATP8B1 aan de expressie en functionaliteit van ASBT, CFTR en TLR4 in humane cellen door zijn rol in intracellulair verkeer kan dus een verklaring zijn voor enkele van de extrahepatische fenotypen van PFIC1 en BRIC1 patiënten.

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org