



Samenvatting proefschrift M.G.S. Rutten

‘Understanding hepatic Glycogen Storage Disease type Ia: role of phenotypic heterogeneity and nutrient sensors’

**Promotiedatum: 14 september 2022
Universitair Medisch Centrum Groningen**

Promotor:
Prof. dr. A.J.A. van de Sluis

Copromotor:
Dr. M.H. Oosterveer

Patiënten met Glycogeenstapelingsziekte type Ia (GSD Ia), een erfelijke aandoening in de suikerstofwisseling, hebben een verhoogd risico op het ontstaan van levertumoren en laten individuele verschillen zien in ziekte-ernst en -beloop. De studies in dit proefschrift beogen de klinische heterogeniteit in GSD Ia symptomen te modelleren in een muismodel, en het inzicht in de mechanismen onderliggend aan de ontwikkeling van levertumoren in GSD Ia te vergroten. Gezien beide aspecten momenteel onopgelost zijn, vormen ze grote uitdagingen voor optimale medische zorg. We laten zien dat somatische CRISPR/Cas9-gemedieerde uitschakeling van hepatisch glucose-6-fosfatase (*G6pc*, het gen dat is aangedaan in GSD Ia) in staat stelt tot het modelleren van een spectrum van GSD Ia fenotypes en het gelijktijdig moduleren van meerdere genen in levercellen. Deze aanpak kan mogelijk gebruikt worden om de bijdrage van verschillen in *G6PC1* restactiviteit en van interactie tussen *G6PC1* en andere genen aan lever-tumorontwikkeling in GSD Ia te onderzoeken. Daarnaast liet ons werk zien dat activering van “Carbohydrate Response Element Binding Protein” (ChREBP) in GSD Ia beschermt tegen de progressie van leverziekte en het ontstaan van levertumoren vertraagt. De nieuw verkregen inzichten helpen om mechanismen onderliggend aan GSD Ia-geassocieerde tumorgenese beter te begrijpen, en onderstrepen het belang van de content-specifieke rollen van ChREBP in het kader van het therapeutisch potentieel. Tenslotte onthulde ons werk aan “Sirtuin 1” (SIRT1) niet eerder gerapporteerde veranderingen in NAD^+ - en methyl-metabolisme in hepatische GSD Ia. Deze bevinding opent mogelijk nieuwe perspectieven voor (pre)klinisch onderzoek naar en ontwikkeling van therapie voor GSD Ia.

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org