



## **Samenvatting van het proefschrift**

Magdalena R. Golachowska

"Microvillus Inclusion Disease: Lessons about the apical plasma membrane"

**Promotiedatum:** 11 juli 2011

**Universiteit:** Rijksuniversiteit Groningen

**Promotor:**

Prof. Dr. D. Hoekstra

**Co-promotor:**

Dr. S.C.D. van IJzendoorn

Microvillusinclusieziekte (MVID) is een zeldzame en erfelijk bepaalde darmafwijking die zich binnen enkele weken na de geboorte klinisch presenteert met ernstige diarree. MVID kenmerkt zich op orgaan- en celniveau respectievelijk door villusatrofie en een niet goed aangelegde borstelzomen. De studies zoals beschreven in dit proefschrift richten zich op de onderliggende genetische oorzaak en de pathofysiologie van MVID. We hebben meerdere unieke mutaties in een gen, MYO5B, geïdentificeerd en gekarakteriseerd in verschillende MVID patiënten uit Nederland en de Verenigde Staten. Het MYO5B gen codeert voor het myosine Vb eiwit. Dit eiwit reguleert het intracellulair transport van onder andere borstelzomeiwitten via endosomen (een type organel). We tonen aan dat mutaties in het MYO5B gen kunnen leiden tot een verminderde hoeveelheid myosine Vb in de darmepitheelcellen van MVID patiënten. Tevens tonen we aan dat mutaties in het MYO5B gen de intracellulaire organisatie van endosomen, maar niet die van andere organellen, in de darmepitheelcellen van MVID patiënten verstoren, wat duidt op een verlies van myosine Vb functie in deze cellen.

Myosine Vb is aanwezig in de meeste organen en epitheelcellen, terwijl in MVID voornamelijk de darm aangedaan lijkt. We beschrijven twee Nederlandse MVID patiënten met een renal Fanconi syndroom (RFS). RFS is een stoornis van de epitheelcellen van de proximale niertubulus die zich uit door malabsorptie van fosfaat, aminozuren en andere moleculen via de borstelzoom. We hebben onderzocht in hoeverre het aannemelijk is dat RFS een primair gevolg is van de gevonden MYO5B mutaties. Onderzoek van het klinische RFS verloop en histologische analyse van nierbiopten duiden erop dat dit niet aannemelijk is. Deze bevindingen suggereren de betrokkenheid van darmspecifieke factoren in epitheliale disfuncties in MVID als gevolg van MYO5B mutaties. Een voorbeeld van een dergelijke factor is extracellulaire acidose. Onze studies tonen aan dat blootstelling van epitheliale cellijnen

aan extracellulaire acidose dramatische effecten heeft op borstelzomen. De identificatie van betrokken darmspecifieke factoren kan mogelijkheden bieden voor de ontwikkeling van alternatieve behandelingsstrategieën voor MVID patiënten, voor wie darmtransplantatie tot op heden de enige optie is. ◀