



Samenvatting van het proefschrift

Wybrich R. Cnossen

"Novel genetic approaches in polycystic liver disease"

Promotiedatum: 16 november 2015

Universiteit: Universiteit Nijmegen

Promotor:

Prof. dr. J.P.H. Drenth

Prof. dr. ir. J.A. Veltman

Co-promotor:

Dr. A. Hoischen

Polycysteuze leverziekte (PLD) is een genetische aandoening waarbij meerdere met vocht gevulde cysten verdeeld in de lever aanwezig zijn. Met name 3 aandoeningen zijn bekend met het ontwikkelen van vele levercysten: Von Meyenburg complexen in de lever, geïsoleerde polycysteuze leverziekte (PCLD) en autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD). PCLD is een autosomaal dominante ziekte, echter er is geen mutatie gevonden in het PRKCSH of SEC63 gen bij ongeveer ~80% van de patiënten. De oorzaak van levercysten bij deze grote groep is onbekend. Het doel van dit proefschrift is om de genetische oorzaak te achterhalen bij deze patiënten. Familie onderzoek wijst uit dat PCLD klinisch heterogeen is. Eveneens wordt de incidentie van levercysten onderschat. In een van deze families zonder aantoonbare mutaties in bekende 'cyste-genen' is whole-exome sequencing uitgevoerd. Deze studie leidde tot de identificatie van een mutatie op chromosoom 11q13.2 in het low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gen. Weefselonderzoek toonde aan dat het gemuteerde LRP5 eiwit aanwezig is in epitheelcellen van levercysten. Functioneel onderzoek wees uit dat het LRP5 eiwit minder functioneel is en leidde tot een verminderde geactiveerde Wnt cascade. Deze Wnt cascade is betrokken bij processen van celgroei en celontwikkeling. Een ontregelde signalering leidt tot de vorming en de groei van lever- en niercysten.