

Korte Nederlandse samenvatting

Chorea-Acanthocytose (ChAc) is een zeldzame neurodegeneratieve ziekte die wordt veroorzaakt door mutaties in het VPS13A gen, waardoor patiënten nauwelijks tot geen VPS13A eiwit hebben. Dit leidt ertoe dat bij patiënten hersencellen afsterven en ze bewegingsstoornissen ontwikkelen. Momenteel bestaat er geen behandeling voor de ziekte en overlijden patiënten vroegtijdig. Er is nog relatief weinig bekend over de onderliggende ziektemechanismen van ChAc en het werk in dit proefschrift was er dan ook op gericht om de lokalisatie en functie van het VPS13A eiwit te onderzoeken. Hiervoor werd gebruik gemaakt van fruitvliegen waarbij we het Vps13 gen hebben uitgeschakeld, onder andere met de gen-modificatie techniek CRISPR/Cas9, waardoor de vliegen als model voor de ziekte konden worden gebruikt. Daarbij vonden we dat deze vliegen een verkorte levensduur, motorische problemen en een verstoorde eiwithuishouding hebben. Ook vertonen ze gaten in het brein, wat kenmerkend is voor neurodegeneratie in fruitvliegen. Vps13 speelt niet alleen in het centrale zenuwstelsel een rol, maar ook in vliegen-ovaria. Daar is het eiwit geconcentreerd aanwezig rondom overbodig geworden celkernen en belangrijk voor het correct opruimen daarvan via de vorming van een specifiek membraan. Ook ontdekten we dat in menselijke cellen VPS13A aan verschillende celorganellen bindt en belangrijk is voor het tot stand komen van verbindingen tussen de membranen van de organellen, waarbij de lokalisatie van het VPS13A eiwit verandert als de hoeveelheid vetten in cellen toeneemt. Dit proefschrift geeft inzicht in de lokalisatie van VPS13A en draagt bij aan de kennis over cellulaire processen waarin het een rol speelt.

248 woorden