

Publicaties:

Manuscript 1

Pottie L et al. Loss of zebrafish *atp6v1e1b*, encoding a subunit of vacuolar ATPase, recapitulates human ARCL type 2C syndrome and identifies multiple pathobiological signatures. In revision at *PLoS Genet* [IF2019: 5.175; JCR Rank 26 of 178 (Q1) – Genetics and Heredity].

Manuscript 2

Beyens A, Van Meensel K, **Pottie L, et al.** Defining the Clinical, Molecular and Ultrastructural Characteristics in Occipital Horn Syndrome: Two New Cases and Review of the Literature. *Genes (Basel)*. **2019** Jul 12;10(7):528.

Manuscript 3

Pottie L et al. Bi-allelic premature truncating variants in *LTBP1* cause cutis laxa syndrome. Accepted at *Am J Hum Genet* [IF2019: 10.502; JCR Rank 10 of 178 (D1) – Genetics and Heredity]

Publicaties niet in deze thesis geïncludeerd:

Beyens A, **Pottie L, et al.** Clinical and molecular delineation of cutis laxa syndromes: paradigms for elastic fiber homeostasis. Book chapter for publication in the volume "Progress in Heritable Soft Connective tissues Diseases", Springer Nature.

Verlee M, Beyens A, Gezdirici A, Gulec EY, **Pottie L et al.** Loss-of-function variants in fibulin-3 cause a recognizable connective tissue disorder characterized by cutis laxa and multiple herniations. *Genes (Basel)*. **2021** Mar 31;12(4):510.

Beyens A, Syryn H, **Pottie L, et al.** A clinical flowchart to classify cutis laxa patients, supported by electron microscopy and pathophysiology. *In preparation*.

Adamo C, Beyens A, Gulec EY, Gezdirici A, **Pottie L et al.** Homozygous *EMILIN1* loss-of-function variants impair both elastin and collagen fiber formation and cause a novel entity with arterial tortuosity and osteopenia. *In preparation*.

Leden van de examencommissie:

Dr. Annekatrien Boel
Department of Human Structure and Repair, Ghent University, Belgium

Dr. Tino Hochepeid
Department of Biomedical Molecular Biology, Ghent University, Belgium

Dr. Björn Fischer-Zirnsak
Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany

Prof. dr. Björn Heindryckx
Department of Human Structure and Repair, Ghent University, Belgium

Prof. dr. Geert Mortier
Department of Medical Genetics, University of Antwerp, Belgium

Prof. dr. Valérie Cormier-Daire
Clinical Genetics, Paris Center University, France

Prof. dr. ir. Katleen De Preter – voorzitter
Department of Biomolecular Medicine, Ghent University, Belgium

Financiering doctoraat:

FWO 01N04516C aan Prof. dr. Bert Callewaert, Methusalem BOFMET2015000401 aan Prof. dr. Anne De Paepe en FWO G035620N aan Prof. dr. Bert Callewaert.

Exploring cutis laxa syndromes
in vitro and in vivo through
zebrafish modeling: lessons
learnt from recently and newly
discovered disease-causing
genes

Lore Pottie

Promotor: Prof. dr. Bert Callewaert

Co-promotor: Dr. Patrick Sips

Proefschrift voorgelegd tot het bekomen
van de graad 'Doctor in de
Gezondheidswetenschappen'
2021

De grote lijnen

Er zijn wereldwijd meer dan 7000 zeldzame ziekten beschreven. Men spreekt over een zeldzame ziekte wanneer deze minder dan één persoon op 2000 treft. In België lijden er ongeveer 800000 personen aan een **zeldzame ziekte**. Eén van die zeldzame aandoeningen is het **cutis laxa (CL)-syndroom**. Patiënten met deze aandoening hebben een overtollige, gerimpelde huid en kunnen naast dermatologische problemen ook multi-systemische kenmerken vertonen zoals bloedvatverwijding, emfyseem, misvormingen van het skelet en het gezicht, oog-, genitale, urologische, gastro-intestinale, metabole, en/of neurologische afwijkingen.

Hoe komen deze klinische kenmerken tot stand?

Het CL-syndroom heeft meestal een **genetische oorsprong**, maar kan soms uitgelokt worden door de **omgeving** (o.a. medicatie). Ons DNA bestaat uit 46 chromosomen. Elk chromosoom bevat verschillende genen. Elk gen is opgebouwd via vier bouwstenen (A – T – G – C). Een verandering in één van die bouwstenen, een pathologische variant, kan zorgen dat een gen het CL-syndroom veroorzaakt.

Welke genen spelen een rol in het CL-syndroom?

Het CL-syndroom is een bindweefsel aandoening. Bindweefsel bestaat uit een populatie van gespecialiseerde cellen ingebed in de extracellulaire matrix. De **extracellulaire matrix** bestaat uit een amorf component waarin vezels liggen ingebed. **Elastische vezels**, die zorgen voor veerkracht en elasticiteit in het bindweefsel, zijn aangetast bij het CL-syndroom. De onderliggende ziekteverwekkende genen van het CL-syndroom zijn

betrokken in de opbouw van een elastische vezel. Ondanks vele vorderingen in het ontrafelen van ziekteverwekkende genen, is het **moleculair mechanisme** dat het defect in het gen linkt aan de symptomen nog steeds **niet gekend**.

Zijn alle ziekteverwekkende genen die het CL-syndroom veroorzaken al ontdekt?

Het antwoord is nee. De **zoektocht naar het onderliggend genetisch defect** is lopende in 30% van de patiënten gediagnostiseerd met het CL-syndroom.

De doelstelling

De **focus** van dit doctoraatsproefschrift is om meer inzicht te krijgen in het **klinisch spectrum** van het CL-syndroom en om het **moleculair mechanisme** van CL-ziekteverwekkende genen te bestuderen aan de hand van *in vitro* (buiten het weefsel a.d.h.v. cellen) en *in vivo* (in het weefsel a.d.h.v. zebrawismodellen) technieken.

De details

In het **eerste deel** hebben we zebrawissen gebruikt als diemodel om het moleculair mechanisme te bestuderen bij een verlies van *atp6v1e1b*. We hebben equivalente kenmerken, gelijkaardig aan de klinische presentatie van patiënten met *ATP6V1E1* pathogene varianten, aangetoond in dit mutant zebrawismodel. We hebben de genexpressie, de verschillende lipiden, de verschillende metabolieten en de suikerketens op de eiwitten geanalyseerd. Hierdoor hebben we de verstoring van verschillende regelmechanismen aangetoond met nadruk op sphingolipiden, de vetzuren, het

energie metabolisme en de mitochondriale respiratie (**manuscript 1**).

In het **tweede deel** hebben we de klinische en moleculaire kenmerken van 2 nieuwe Occipital Horn Syndroom patiënten beschreven samen met een samenvatting van de andere patiënten gerapporteerd in de literatuur om de huidige diagnose te verbeteren (**manuscript 2**).

In het **derde en laatste deel** beschrijven we een **nieuw ziekteverwekkend gen**. Pathologische varianten in *LTBP1*, een component dat zorgt voor de extracellulaire matrix integriteit en groeifactor signalisatie werd ontdekt in 4 consanguine families. Het ziektebeeld in de meerderheid van de individuen omvat naast losse en overtollige huid ook craniofaciale dysmorfologie, verstoorde skeletale ontwikkeling en craniosynostose. Via *in vitro* en *in vivo* technieken hebben we bijgedragen tot de biologische kennis omtrent de rol van *LTBP1* bij elastische vezel aandoeningen (**manuscript 3**).

'De elastische vezel'

