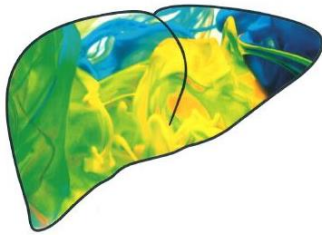


THE ROLE OF THE
GASEOUS SIGNALING
MOLECULE
HYDROGEN SULFIDE
IN CHRONIC LIVER DISEASE

SPECIAL EMPHASIS ON NON-
ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE



TURTUSHIKH DAMBA

Samenvatting proefschrift T. Damba

‘The role of the gaseous signaling molecule hydrogen sulfide in chronic liver disease with Special emphasis on non-alcoholic fatty liver disease’

**Promotiedatum: 7 september 2020
Rijksuniversiteit Groningen**

Promotor:
Prof. dr. A.J. Moshage
Prof. dr. H. van Goor

Hoofdstuk 1 is een algemene introductie over niet-alcoholische leververvetting (NAFLD) met een speciale nadruk op NAFLD-geassocieerde leverfibrogenese. We bediscussiëren in detail de rol van hepatocyten en hepatische stellaatcellen in dit proces. Daarnaast presenteren we een introductie over de gastransmitter waterstofsulfide (H₂S) en zijn rol in de pathofysiologie van NAFLD en fibrogenese.

In Hoofdstuk 2 onderzoeken we factoren die de endogene productie van H₂S aantasten tijdens de ontwikkeling van NAFLD, met name steatose en vrije vetzuren in primaire rat hepatocyten. We demonstreren dat vrije vetzuren en de fibrogene cytokine TGFβ1 de productie van H₂S en de expressie van H₂S synthese enzymen sterk verminderen. Daarnaast onderzochten we het effect van gereduceerde H₂S productie op vetzuurmetabolisme en steatose. Inhibitie van H₂S verhoogde de accumulatie van lipiden in hepatocyten via reductie van peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (Pparα) en gereduceerde expressie van Pparα target genen, resulterend in verlaagde vetzuur beta-oxidatie en toegenomen triglyceride accumulatie. Deze effecten waren omkeerbaar als exogeen H₂S werd toegevoegd. Deze resultaten onderstrepen de belangrijke rol van H₂S bij het vrije vetzuur metabolisme van hepatocyten en identificeert verminderde H₂S productie als een van de mechanismen die leidt tot verhoogde lipidenaccumulatie in hepatocyten.

In hoofdstuk 3 onderzochten we de waarde van het meten van vrije thiolen (R-SH) als een marker voor systematische redoxstatus in NAFLD in de algemene populatie (PREVEND database (n=5562)). De fatty liver index (FLI) en hepatic steatosis index (HSI) werden gebruikt als indicatoren voor NAFLD. We demonstreerden dat vrije thiolen in serum gereduceerd waren bij mensen met NAFLD verdenking. Met multivariabele lineaire regressie werd een significante associatie tussen vrije thiolen in serum en systolische bloeddruk, diabetes en totaal cholesterol gevonden. Deze associatie verloor echter de significantie na correctie voor C-reactive protein niveaus. Dit suggereert dat het niveau van vrije thiolen in serum een rol heeft in chronische inflammatie. Tot slot waren vrije thiolen niveaus in serum ook voorspellend voor mortaliteit door alle oorzaken.

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

*Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org*

Hoofdstukken 4-6 focussen op de rol van H₂S in stelloatcelbiologie, waarbij met name de rol van H₂S op stelloatcelactivatie en -veroudering aan bod komt. In hoofdstuk 4 observeerden we dat de expressie van H₂S synthetiserende enzym γ -lyase (CTH) en de productie van H₂S waren verhoogd tijdens de activatie van primaire rat hepatische stelloatcellen (HSCs). Daarbij zorgden exogene H₂S donoren voor toegenomen HSC proliferatie terwijl de inhibitie van H₂S productie de proliferatie en activatie van HSCs juist verminderde. Het stimulerende effect van H₂S op HSC activatie wordt veroorzaakt door een toename van cellulaire bio-energetica welke het resultaat zijn van toegenomen mitochondriale activiteit. Cel specifieke inhibitie van H₂S-productie kan een nieuwe target zijn om leverfibrose te limiteren.

In hoofdstuk 5 wordt aangetoond dat er een wederkerige relatie bestaat tussen stelloatcelactivatie en veroudering, welke door H₂S gemedieerd is. De inhibitie van H₂S productie zorgde voor een reductie in fibrogene markers terwijl de mRNA expressie van cellulaire verouderingsmarkers Cdkn1a, p53 en Il6 juist verhoogd was. Ook was de proportie van β -galactosidase-positieve verouderde cellen verhoogd. De H₂S-geïnduceerde inductie van veroudering is gemedieerd via de PI3K-Akt signaleringsroute. Daarnaast was exogeen H₂S in staat om de cellulaire veroudering terug te draaien.

Hoofdstuk 6 ten slotte bediscussieert het effect van het natuurlijke coumarinederivaat esculetine op de activatie van HSCs. Er werd aangetoond dat esculetine de mRNA expressie van de verouderingsmarkers Cdkn1a, p53, Il6 en P21cip1 induceerde in HSCs en juist zorgde voor een verlaagde expressie van de fibrogene markers Colla1 en Acta2. De inductie van veroudering door esculetine werd gemedieerd door de PI3K-Akt-GSK3B signaleringsroute. Gebaseerd op deze resultaten kan esculetine worden gezien als potentiële therapeutische stof om leverfibrose tegen te gaan.

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

*Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org*