



Samenvatting proefschrift H.D. de Vries

‘Bile acid metabolism in health and disease’

Promotiedatum: 27 juni 2024
Rijksuniversiteit Groningen

Promotor:
Prof. dr. F. Kuipers

Copromotores:
Dr. T. van Zutphen
Dr. J.F. de Boer

Cholestase is gekarakteriseerd door ophoping van galzouten in de lever, wat kan leiden tot ernstige leverschade. Preklinisch onderzoek naar cholestase en galzoutmetabolisme in het algemeen wordt meestal uitgevoerd met behulp van muismodellen. Echter, muizen produceren muis-specifieke galzouten in de lever, de zogenaamde muricholaten (MCA). MCAs komen niet in mensen voor en hebben andere biochemische eigenschappen dan de humane galzouten, waardoor de uitkomsten van preklinisch onderzoek lastig vertaald kunnen worden naar de mens. Dit proefschrift omschrijft de ontwikkeling van een muismodel zonder MCAs: het *Cyp2c70* knock out (*Cyp2c70*-KO) muismodel. *Cyp2c70*-KO muizen synthetiseren geen MCAs waardoor hun galzoutprofiel meer lijkt op dat van de mens. Door gebruik te maken van gelabelde galzouten kon voor het eerst aangetoond worden dat CYP2C70 niet alleen verantwoordelijk is voor de 6 β -hydroxylatie van de galzouten CDCA en UDCA, waardoor α MCA en β MCA ontstaan, maar ook voor de epimerisatie van de hydroxylgroep aan de C7 positie van α MCA en CDCA. Drie weken oude *Cyp2c70*-KO vertoonden kenmerken van cholestase, zoals verhoogde galzoutconcentraties in plasma. Deze verhoogde galzoutconcentraties gingen samen met een veranderde genexpressie in het hart en met ‘verwitting’ van het bruinvetweefsel. Perinatale behandeling met UDCA kon zowel cholestase als de veranderde genexpressie in het hart voorkomen. Vooral *Cyp2c70*-KO vrouwtjes bleken op volwassen leeftijd leverschade te ontwikkelen, wat verergerde naarmate de muizen verouderden. Behandeling met UDCA kon de leverschade terugdraaien. Daarnaast werd aangetoond dat de afwezigheid van de galzoutreceptor FXR in *Cyp2c70*-KO muizen niet zorgt voor ernstige leverschade, terwijl dit in mensen wel het geval is. In het tweede deel van dit proefschrift werd gevonden dat gesulfateerde galzouten aanzienlijk aanwezig zijn in plasma van gezonde mensen, terwijl werd aangenomen dat deze galzouten vooral geproduceerd worden in cholestatiche condities. Gesulfateerde galzouten bleken geassocieerd te zijn met lipide-kenmerken en in *Cyp2c70*-KO muizen zelfs met een verlaagde secretie van fosfolipiden in gal. In een ander onderzoek werd gevonden dat specifieke galzouten in de moeder correleren met deze galzouten in de fetus. Kortom, dit proefschrift omschrijft nieuwe inzichten in verschillende aspecten van galzoutmetabolisme op verschillende leeftijden, in zowel muizen als mensen.

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org