



Samenvatting proefschrift K.V.K. Koelfat

‘Gut-Liver crosstalk: a human perspective of the bile salt-FXR-FGF19 regulatory axis in intestinal and hepatobiliary disorders’

Promotiedatum: 26 november 2024
Minderbroedersberg, Universiteit Maastricht

Promotores:
Prof. dr. S.W.M. Olde Damink

Copromotor:
Dr. F.G. Schaap

Galzouten zijn essentiële signaalmoleculen die een enterohepatische kringloop ondergaan en o.a. de nucleaire receptor FXR activeren in darm en lever. Intestinale FXR induceert de productie van het darmhormoon FGF19, dat galzoutsynthese in de lever onderdrukt. Dierstudies tonen aan dat strikte regulatie van galzoutsynthese cruciaal is voor darm- en leverhomeostase en ter preventie van galzouttoxiciteit.

In dit proefschrift onderzoeken wij de galzout-FXR-FGF19 as bij patiënten met een onderbroken enterohepatische kringloop om humane inzichten te verkrijgen voor toekomstige therapeutische modulatie van galzout-FGF19 signalering. Wij bestudeerden patiënten met chronische darmfalen geassocieerde leverziekte (IFALD) afhankelijk van langdurige parenterale voeding, patiënten met een dunne darm enterostomie met extern verlies van gal, intensive care-patiënten met een verstoorde galblaasontleding en cholestatische patiënten met een perihilaire cholangiocarcinoom na een partiële leverresectie en galwegreconstructie.

Onze studies tonen aan dat patiënten met chronische darmfalen en langdurige parenterale voeding lage FGF19- en citrulline levels (marker voor enterocytenfunctie) hebben en deze geassocieerd zijn met chronische cholestase en verminderde overleving. High-output dunne darm enterostomie-patiënten vertonen een verhoogde galzoutsynthese en lage FGF19 levels, door omzeiling van het terminale ileum. Geautomatiseerde reïfusie van verloren chymus terug in het terminale ileum herstelt de galzout-FXR-FGF19 as en verklaart mogelijk de positieve klinische effecten van chymus reïfusie. In intensive-care patiënten resulteert post-pylorische sondevoeding in een zwakke FGF19-respons, die geassocieerd is met een verminderde galblaascontractie en galzoutafgifte aan de dunne darm. Tot slot tonen we aan dat stijgende galzouten na een leverresectie geassocieerd zijn met humane leverregeneratie, maar dat cholestatische patiënten met een perihilaire cholangiocarcinoom een postoperatieve verstoorde gal-

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org

zout-FGF19 dynamiek hebben, wat mogelijk leverregeneratie kan belemmeren en het risico op postoperatief leverfalen verhoogt.

Kortom, deze humane translationele studies geven inzichten in de galzout-FXR-FGF19 as bij humane intestinale en hepatobiliaire aandoeningen en onderstrepen het belang van intact regulatie. Onze bevindingen kunnen bijdragen aan verdere onderzoek naar behandelstrategieën met FXR-modulatoren of FGF19-analogen bij patiënten met een verstoorde enterohepatische kringloop oftewel galzoutsignalering.

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

*Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org*