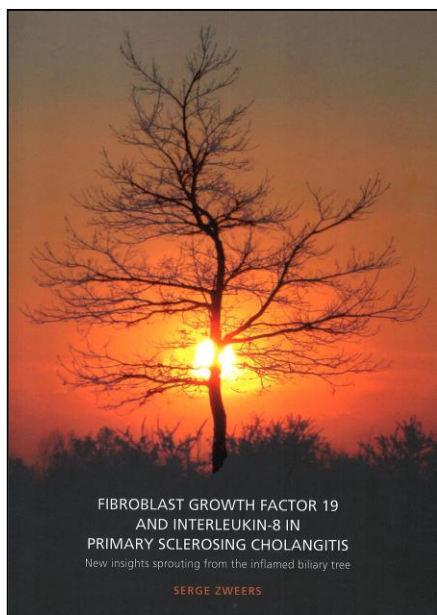




Nederlandse  
Vereniging voor  
Hepatology



## Samenvatting proefschrift S. Zweers

**'Fibroblast Growth Factor 19 and Interleukin-8 in Primary Sclerosing Cholangitis - New insights sprouting from the inflamed biliary tree'**

**Promotiedatum: 19 mei 2017  
Universiteit van Amsterdam**

**Promotor:**  
Prof. dr. U.H.W. Beuers

**Copromotores:**  
Prof. dr. P.L.M. Jansen  
Dr. F.G. Schaap

Primaire Scleroserende Cholangitis (PSC) is een chronische cholestatische ontstekingsziekte van de galwegen, gekenmerkt door fibrotische stricturen en dilataties van de intra- en extra-hepatische galwegen. De ontstaanswijze is grotendeels onopgehelderd, maar het huidige idee is dat aanvankelijke immunologische schade wordt verergerd door lekkage van toxische galzouten uit de galwegen. Via ontsteking, fibrose en cirrhose volgt meestal de noodzaak tot transplantatie.

Het enige medicijn dat voor PSC wordt voorgeschreven is ursodeoxycholzuur (UDCA); een behandeling waarover de nodige controverse bestaat. Wij vatten de bestaande literatuur erover samen en concluderen dat UDCA (15-20mg/kg/d) weliswaar leverproeven en surrogaat markers voor prognose verbetert, maar geen aangetoond effect heeft op overleving in gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies. Dit kan te wijten zijn aan te kleine patiëntgroepen met te korte follow-up en/of aan beperkte werkzaamheid van UDCA. Hogere dosering UDCA wordt afgeraden wegens een mogelijk averechts effect op overleving. De rest van het proefschrift poogt bij te dragen aan een beter inzicht in de pathofysiologie van PSC.

Omdat er een belangrijke rol lijkt te zijn voor galzouten met betrekking tot leverschade in PSC, onderzochten we een cruciaal hormoon in galzouthomeostase: Fibroblast Groei Factor 19 (FGF19). FGF19 wordt in het ileum geproduceerd onder invloed van galzouten en via de portale circulatie onderdrukt het de novo galzoutsynthese in de lever. We postuleerden dat in PSC lage serum FGF19 concentraties tot inadequate regulatie van galzoutproductie leiden. Dit bleek niet het geval: na een orale bolus van het galzout chenodeoxycholzuur (CDCA) zijn FGF19 serumlevels in PSC patiënten juist verhoogd, hetgeen mogelijk berust op productie in de cholestatische lever. Opvallend is de groep patiënten met vergevorderd stadium van PSC, die een uitgesproken lage galzoutproductie hebben bij normale serum FGF19 concentraties. Remmen van de novo galzoutsynthese in PSC, één van de potentieel gunstige effecten van het nieuwe middel obeticholzuur, lijkt in deze categorie patiënten derhalve niet zinvol.

---

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:  
[www.hepatologie.org](http://www.hepatologie.org)



Terwijl FGF19 als darmhormoon een gevestigde rol heeft in galzouthomeostase, ontdekten we dat FGF19 waarschijnlijk ook een signaalfactor is voor weefsels die aan gal worden blootgesteld: FGF19 blijkt geproduceerd te worden door galblaas en galwegen (ca. 100x meer dan door ileum), is in hoge concentraties aanwezig in gal (ca. 100x meer dan in de circulatie), en galblaas, galwegen en dunne darm brengen het FGF19 receptorcomplex tot expressie. Bovendien tonen cellijnen afkomstig van deze weefsels signaalactivatie na blootstelling aan FGF19. Welke signaalfunctie FGF19 in gal heeft, is echter nog niet duidelijk.

Een andere onderzoeksgroep vond anti-inflammatoire effecten van FGF19 (in een prostaatkankercellijn), dus postuleerden we dat bij PSC patiënten de ontsteking van de galwegen mogelijk samenhangt met lage FGF19 concentraties in de gal. We vonden dat de gal weliswaar minder geconcentreerd is in PSC ten opzichte van controlegroepen, maar dat FGF19 naar verhouding niet minder aanwezig is dan andere galcomponenten zoals galzouten of fosfolipiden. Wel constateerden we dat Interleukine-8 (IL8) sterk verhoogd is, terwijl tientallen andere cyto- en chemokines die we bepaalden niet aanwezig, of niet uitgesproken verhoogd zijn. IL8 was evengoed verhoogd in gal van PSC patiënten op het moment van levertransplantatie, hetgeen wijst op een aanhoudende ontstekingsprikkel, die daarmee het concept ondermijnt dat bij gevorderde PSC de ontsteking uitgeblust is. IL8 komt in hoge mate tot expressie in galblaas en galwegen in PSC. In gekweekte humane cholangiocyten leidt blootstelling aan IL8 zowel tot verhoogde expressie van pro-fibrotische genen als ook tot toegenomen proliferatie. Deze bevindingen kunnen klinisch relevant zijn, aangezien PSC patiënten niet alleen fibrotische galwegstricturen ontwikkelen, maar ook een verhoogd risico lopen op galblaas- en cholangiocarcinoom. Anti-IL8 (receptor) therapie zou derhalve belangrijk kunnen worden bij de behandeling van PSC. Ondanks dat onze studies een belangrijke rol voor FGF19 in de etiologie van PSC onwaarschijnlijk maken, kan in de behandeling van PSC ook deze signaalfactor nog steeds relevant gaan blijken.

---

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

*Voor proefschriftsamenvattingen zie:  
[www.hepatologie.org](http://www.hepatologie.org)*