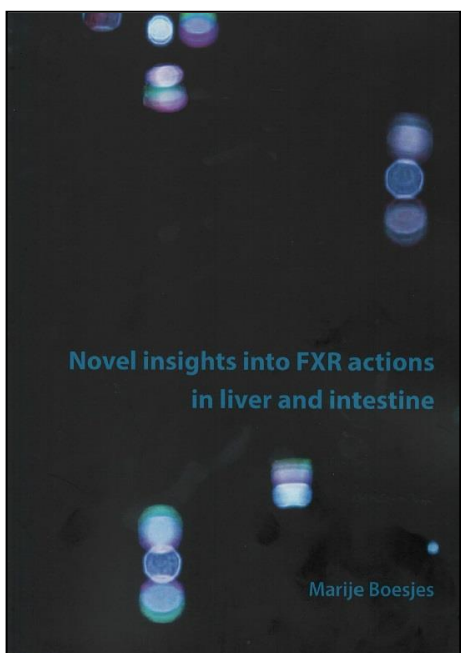




Nederlandse
Vereniging voor
Hepatology



Samenvatting proefschrift Marije Boesjes

'Novel insight into FXR actions in liver and intestine'

Promotiedatum: 4 november 2015
Rijksuniversiteit Groningen

Promotoren:

Prof. dr. A.K. Groen

Prof. dr. F. Kuipers

De galzout-geactiveerde nucleaire receptor Farnesoid X Receptor (NR1H4/FXR) wordt gezien als een veelbelovende target voor nieuwe therapieën gericht tegen metabole ontregeling welke zijn geassocieerd met obesitas, zoals T2DM, niet-alcoholische vette lever ziekte en atherosclerose. Galzouten zijn belangrijke fysiologische stoffen verantwoordelijk voor effectieve absorptie van voedingsstoffen in de darm en voor biliare uitscheiding van cholesterol, giftige metabolieten en xenobiotica. Daarnaast is de omzetting van cholesterol in galzouten kritiek voor het behoud van cholesterol homeostase en voorkomt het cholesterol ophoping in plasma, wat bijdraagt aan atherosclerotische cardiovasculaire ziekte. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift bestudeert de weefsel-specifieke functies van FXR (isoformen) op galzout metabolisme en cholesterol omzetting in muizen. Onze studies benadrukken een verschil in transcriptionele activiteit van de FXR isoformen FXR α 2 en FXR α 4 in de lever van muizen op galzout- en lipoproteïne metabolisme. Verschillen in de galzoutpool hydrofobiciteit en klaring van circulerende plasma lipoproteïne deeltjes, wijzen op een onderscheidende fysiologische rol voor FXR α 2 en FXR α 4 in de lever. Daarnaast laten we zien dat FXR activiteit in de darm belangrijk is voor de regulatie van cholesterol uitscheiding via de transintestinale cholesterol excretie (TICE) route en het een belangrijke rol heeft in de bepaling van de hydrofobiciteit van de galzoutpool wat cholesterol homeostase beïnvloedt.

Ons onderzoek, door combinatie van verschillende genetische benaderingen, draagt bij aan de kennis van regulatie van galzout en cholesterol homeostase door FXR. Analyse van de weefsel-specifieke rollen van FXR is van groot belang om nieuwe drug targets te ontdekken en uiteindelijk de invloed van cardiovasculaire risico factoren te verminderen.

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org