



Samenvatting proefschrift Sofie M.A. Walenberg

'Storage solutions: novel ways for the detection and inhibition of non-alcoholic steatohepatitis'

**Promotiedatum: 29 januari 2016
Universiteit Maastricht**

Promotor:
Prof. dr. A.A.M. Masclee

Co-promotor:
Dr. R. Shiri-Sverdlov
Dr. G.H. Koek

Vetzucht speelt een belangrijke rol bij het ontwikkelen van allerlei metabole ziekten, waaronder vetleverziekte. Niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) is een vetleverziekte gecombineerd met leverontsteking. Het is juist deze ontsteking dat leidt tot chronische leverziekten zoals fibrose en cirrose. Zodoende is het van belang om NASH in een vroeg stadium te detecteren of te voorkomen, zodat onomkeerbare leverschade voorkomen kan worden. Helaas, tot nu toe zijn de huidige diagnostische methoden om NASH te detecteren erg beperkt. Het eerste deel van het proefschrift richt zich meer op de onderliggende mechanismen van NASH, hieruit voortvloeiend hebben we in het tweede deel nieuwe methoden getest om NASH te voorkomen en NASH op een niet-invasieve manier te diagnosticeren.

Met behulp van een muismodel tonen we in het eerste deel van dit proefschrift aan dat lysosomale cholesterol stapeling in Kupffer cellen, de macrofagen van de lever, ten grondslag ligt aan de ontwikkeling van NASH. Bovendien laten we zien dat, in tegenstelling tot het normale cholesterol, voornamelijk het geoxideerde cholesterol (oxLDL) zich opstapelt in de lysosomen van Kupffer cellen en oorzakelijk geassocieerd is met leverontsteking. Hieruit kunnen we concluderen dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen lysosomaal cholesterolstapeling in Kupffer cellen, van voornamelijk het oxLDL, en het ontstaan van leverontsteking.

In het tweede deel was onze hypothese dat NASH voorkomen kan worden door het verlagen van plasma oxLDL. Hiervoor maakten we gebruik van muizen die geïmmuniseerd werden met hitte-geïnactiverde pneumokokken. Door middel van een willekeurige moleculaire gelijkenis (molecular mimicry) tussen epitopen van deze pneumokokken en oxLDL, worden specifieke anti-oxLDL antilichamen enorm verhoogd als gevolg van deze immunizatie methode. Geheel in lijn met onze verwachting hadden de geïmmuniseerde muizen een verbetering van NASH vergeleken met de controle groep. Dus, door middel van een eenvoudige vaccinatie procedure kan NASH preventief voorkomen worden in een muismodel voor NASH.

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org



Humane studies kunnen worden opgezet om deze pneumokokken vaccinatie te testen in de context van NASH. OxLDL kan de lysosomale functie verstoren, wat zich uit in veranderingen in waarden van lysosomale enzymen. Zodoende was onze volgende en tevens laatste hypothese van dit proefschrift dat de meest voorkomende lysosomaal enzyme, cathepsine D in plasma, kan dienen als een niet-invasieve manier om NASH te diagnosticeren. Vergeleken met de huidige markers ALT en cytokeratine-18, hebben we aangetoond dat plasma cathepsine D gebruikt kan worden als een accurate niet-invasieve methode om NASH te diagnosticeren in biopsie bewezen kinderen alsmede volwassenen met NASH. Bovendien hebben we ook aangetoond dat plasma cathepsine D reageert op interventie (bijvoorbeeld een bariatrische ingreep). Dit is van belang voor eventuele implementatie van plasma cathepsine D in de klinische follow-up ('monitoren') van NASH patiënten. Validatie studies zijn vereist om de optimale cut-off value, sensitiviteit en specificiteit te bepalen van plasma cathepsine D voor het diagnosticeren en het monitoren van NASH patiënten.

Samenvattend, het lysosomale cholesterolstapelingsprobleem onderliggend aan NASH, heeft in dit proefschrift geleid tot nieuwe oplossingen op het gebied van NASH preventie en diagnose.

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

*Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org*