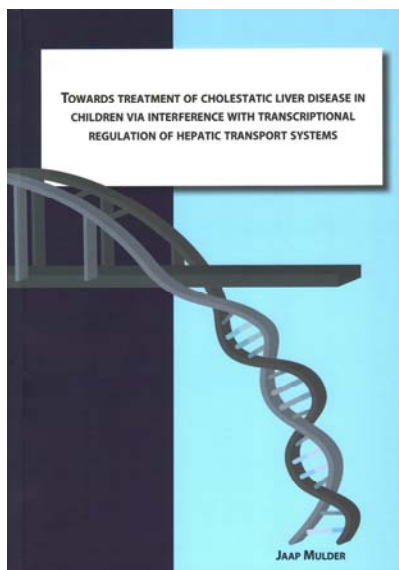




Nederlandse  
Vereniging voor  
Hepatology



## Samenvatting proefschrift Jaap Mulder

'Towards treatment of cholestatic liver disease in children via interference with transcriptional regulation of hepatic transport systems'

**Promotiedatum: 29 april 2009**  
**Rijksuniversiteit Groningen**

### **Promotores:**

Prof. dr. F. Kuipers

Prof. dr. P.J.J. Sauer

Galvorming is één van de belangrijkste functies van de lever. Gal is onmisbaar voor optimale vertering en opname van vetten en vetoplosbare voedingsstoffen in de darm en voor de uitscheiding van afvalstoffen uit het lichaam. Wanneer de galafvoer of galproductie verstoord raakt, spreekt men van "cholestase". Naast een tekort aan gal in de darm ontstaat een ophoping van galbestanddelen in de lever en in de rest van het lichaam. Dit leidt o.a. tot geelzucht. Daarnaast kan ophoping van galzouten leiden tot leverschade. De behandelingsopties bij cholestatische leverziekten zijn beperkt.

Galvorming wordt o.a. gereguleerd op transcriptioneel niveau, d.w.z. door regulatie van genexpressie van transportereiwitten en diverse enzymssystemen. Hierbij is een belangrijke rol weggelegd voor nucleaire receptoren (NR). Deze ligand-geactiveerde transcriptiefactoren zijn betrokken in regulering van basale genexpressie en in adaptatiereacties tijdens het optreden van cholestase. Daarnaast hebben enkele NRs ontstekingsremmende effecten. De eigenschap van ligand-activatie biedt de mogelijkheid om NR-activiteit farmacologisch te beïnvloeden.

Eén oorzaak van cholestase is ontsteking, m.n. op de kinderleeftijd. In dit proefschrift is onderzocht in hoeverre het mogelijk is om met NR-liganden de cascade leidend tot ontstekingsgeïnduceerde cholestase te remmen. M.b.v. synthetische liganden van twee verschillende NRs (PPAR $\gamma$  en LXR) kon in muis- en celmodellen het effect van ontsteking op de expressie van verschillende genen worden beperkt. De liganden bleken op verschillende manieren te werken. Daarnaast bleek bij ontsteking het transport van een ander galbestanddeel, nl. cholesterol, ook geremd te worden.

NR-liganden bieden mogelijkheden voor nieuwe behandelstrategieën bij cholestatische leverziekten. ◀

---

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)