



Samenvatting proefschrift Jannes Woudenberg

'Novel aspects of peroxisome composition and function in the liver'

Promotiedatum: 7 september 2009

Universiteit: Rijksuniversiteit Groningen

Promotor:

Prof. Dr. A.J. Moshage

Co-promotor:

Dr. K. N. Faber

Peroxisomen zijn organellen die betrokken zijn bij belangrijke leverfuncties, waaronder galzoutbiosynthese en lipidenmetabolisme. In dit proefschrift beschrijven we een aantal nieuwe aspecten van de samenstelling en functie van peroxisomen in verschillende leverceltypen.

We hebben de functie van leverperoxisomen geanalyseerd met betrekking tot galzouthomeostase en leverfibrose. We hebben aangetoond dat ongeconjugeerde galzouten het peroxisoom in- en uitgetransporteerd moeten worden voor hun (re)conjugatie. Dit betekent dat er transporteiwitten voor galzouten aanwezig moeten zijn in het peroxisomale membraan. Bovendien hebben we aangetoond dat typisch peroxisomale eiwitten in hepatocyten een afwijkende subcellulaire locatie kunnen hebben in andere leverceltypen. In geactiveerde lever stellaatcellen hebben we het peroxisomale membraaneiwit PMP70 in cellulaire "draden" gedetecteerd en hebben we aangetoond dat PMP70 cruciaal is voor de ontwikkeling van het α -smooth muscle actine netwerk. PMP70 zou dus een belangrijke rol kunnen spelen in de plasticiteit van geactiveerde lever stellaatcellen tijdens leverfibrose.

Daarnaast hebben we een gedetailleerde analyse uitgevoerd op peroxisomale membraaneiwitten en hun mogelijke associatie met cholesterol-verrijkte membraan microdomeinen (lipid rafts). We hebben geconstateerd dat caveoline-1, dat voornamelijk voorkomt in het plasmamembraan van lever endotheelcellen en stellaatcellen, hoofdzakelijk in het peroxisomale membraan van hepatocyten gelokaliseerd is. Dit kan belangrijk zijn voor peroxisomale processen die betrokken zijn bij leverregeneratie. Tenslotte hebben we aangetoond dat peroxisomen van hepatocyten verschillende types "lipid rafts" bevatten. Ten minste een van deze subtypes is van cruciaal belang voor peroxisoom biogenese.

Samenvattend: in dit proefschrift zijn een aantal nieuwe functies en eigenschappen van peroxisomen en peroxisomale eiwitten beschreven. Deze inzichten kunnen van belang zijn voor de kennis en behandeling van belangrijke leverziekten zoals leverfibrose en 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*