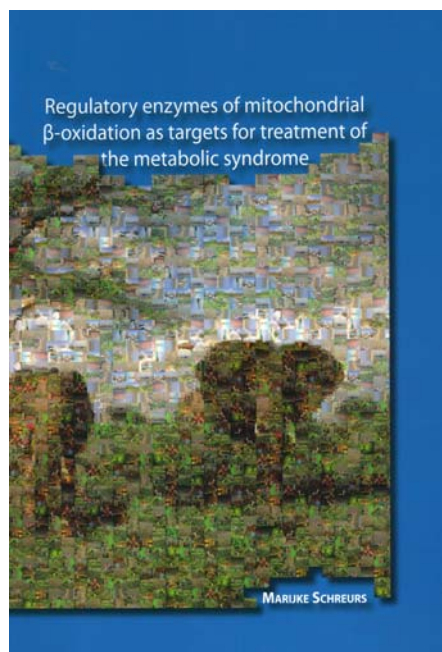




Nederlandse
Vereniging voor
Hepatology



Samenvatting proefschrift Marijke Schreurs

Regulatory enzymes of mitochondrial β -oxidation as targets for treatment of the metabolic syndrome

Promotiedatum: 30 september 2009

Universiteit: Rijksuniversiteit Groningen

Promotor:

Prof. dr. F. Kuiper

Co-promoter:

Dr. D.J. Reijngoud

Obesitas en insuline resistentie neemt epidemische vormen aan in onze westerse samenleving. Om deze epidemie te stoppen is het voorkomen van obesitas en insuline resistentie van groot belang. Een levens-bedreigend probleem bij ongecontroleerde diabetes is de overmatige vorming van ketonlichamen in de lever waardoor een zgn. keto-acidose kan ontstaan. Een centrale rol hierbij speelt een eiwitcomplex, dat onder andere bestaat uit de enzymen carnitine palmitoyl transferase 1 en 2 (CPT1 en CPT2), welke in belangrijke mate bepaalt hoeveel vet wordt verbrand en hoeveel ketonlichamen door de lever gevormd worden. De natuurlijke remmer van CPT1 is malonyl-CoA. Dit stofwisselingsproduct komt veel voor wanneer cellen in het lichaam veel energie bevatten en de vetverbranding getemperd moet worden. In de lever wordt onder die om-standigheden vet juist aangemaakt. De eerste stap in de aanmaak van vet wordt uitgevoerd door het eiwit acetyl-CoA carboxylase (ACC) dat uit azijnzuur malonyl-CoA maakt. Van ACC zijn meerdere vormen bekend; ACC1 komt voor in de lever en ACC2 in de lever, spieren en het hart.

Voor dit onderzoek zijn muismodellen voor obesitas/insuline resistentie middels hoog vet diëten en voor type I diabetes middels alloxan-toediening ontwikkeld. In dit project is in deze modellen de toepasbaarheid onder-zocht van remming van ACC om te zorgen dat er zowel minder vet geproduceerd wordt als via malonyl-CoA minder remming van CPT1 optreedt. We hebben twee remmers getest en bij beide remmers kwam naar voren dat er inderdaad minder insuline resistentie optrad. Hierbij moet echter wel aangemerkt worden dat er gelijktijdig vervetting van de lever ontstond. Daarom is verder onderzoek naar deze remmers noodzakelijk. Daarnaast is in type I diabetische muizen het effect van remming van CPT2 middels aminocarnitine onderzocht, onder andere op de productie van ketonlichamen. Hierbij zagen we een duidelijke afname van de ketonlichamen productie, maar er ontstonden problemen in het hart. Er is dus meer onderzoek naar de werkings-mechanismes van deze remmer nodig en naar mogelijkheden om ze orgaan-selectief te laten werken voordat deze in de kliniek toegepast kunnen worden. ◀

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:

www.hepatologie.org