



Proefschrift samenvatting

Maaïke Oosterveer

Control of Metabolic Flux by Nutrient Sensors

Promotiedatum: 21 oktober 2009

Univeristeit: Rijksuniversiteit Groningen

Promotor:

Prof.dr. F. Kuiper

Co-promotor:

Dr. D-J. Reijngoud

Nucleaire receptoren fungeren als 'nutrient sensoren' die de expressie van enzymen en transporteiwitten aanpassen wanneer het aanbod van voedingsstoffen verandert. Binnen dit onderzoek werd de rol van een aantal nucleaire receptoren met behulp van muismodellen nader onderzocht. Uit onze experimenten bleek dat de activiteit van LXR α (cholesterol-sensor) met name van belang is wanneer het aanbod van voedingsstoffen afneemt, en het lichaam zijn reserves gaat aanspreken. Daarnaast duiden onze resultaten op een rol voor FXR (galzoutsensor) in de regulering van het glucose metabolisme in de dunne darm. Ook werpen onze bevindingen een nieuw licht op de aanpassingen die optreden als gevolg van een verhoogde activiteit van PPAR α (vetzuursensor) in de lever. Zo toonden wij aan dat verbranding en aanmaak van vetzuren gelijktijdig kunnen plaatsvinden. Tenslotte bestudeerden we de gevolgen van een vetrijke voeding. Muizen die een (rund)vetrijk dieet kregen hadden verrassenderwijs een verhoogde vetzuuraanmaak in hun lever. Mede als gevolg hiervan trad leververvetting op. Bovendien veroorzaakte dit dieet insuline resistentie van het glucose metabolisme. Gedeeltelijke vervanging van het rundvet door visolie resulteerde in een onderdrukking van de vetzuuraanmaak, waardoor de vetstapeling werd voorkomen. De visolie verrijking resulteerde echter niet in een verbetering van de vetgeïnduceerde insuline resistentie van het glucose metabolisme: deze verslechterde zelfs.

Deze studies vergroten het inzicht in regulering van de stofwisseling door veranderingen in genexpressieprofielen. Het moduleren van de nucleaire receptor activiteit biedt mogelijkheden tot het bijsturen van verstoringen die het risico op overgewicht, leververvetting en suikerziekte vergroten. De verworven kennis zal in de toekomst mogelijk bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. ◀

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:

www.hepatologie.org