



Samenvatting proefschrift Janine K. Kruit

'Emerging Roles of the Intestine in Reverse Cholesterol Transport'

Promotie 12 juli 2006 te Groningen

**Promotor: Prof. dr. F. Kuipers
Copromotor: Dr. A. K. Groen**

Cholesterol vervult een aantal essentiële fysiologische functies in dierlijk leven, als belangrijk bestanddeel van celmembranen en precursor voor steroïde hormonen en galzouten. Bronnen van cholesterol zijn het dieet en endogene synthese.

Een goede balans van cholesterol opname, aanmaak en uitscheiding in het lichaam is erg belangrijk, aangezien hoge plasma cholesterol concentraties, specifiek hoog in de Low-Density-Lipoproteïn (LDL) fractie, worden geassocieerd met een verhoogd risico voor hart en vaatziekten. Daarnaast wordt hoge cholesterol concentraties in de High-Density-Lipoproteïn (HDL) fractie juist geassocieerd met een lager risico voor hart en vaatziekten. De beschermende werking van HDL cholesterol berust voor een belangrijk gedeelte op de rol van HDL als transport deeltje van cholesterol uit perifere cellen (inclusief macrofagen) naar de lever, waar cholesterol wordt uitgescheiden in gal en het lichaam verlaat via de ontlasting. Deze route wordt de "reverse cholesterol transport" (RCT) genoemd. De lever wordt gezien als verreweg het belangrijkste orgaan in deze route, doordat de lever HDL produceert en cholesterol uitscheidt naar de gal. Werk beschreven in dit proefschrift laat zien dat dit concept moet worden veranderd. In dit proefschrift is de rol van de darm in de RCT route onderzocht gebruik makend van verschillende muis modellen en farmacologische stoffen voor (orgaan-specifieke) activatie van nucleaire receptoren. De resultaten laten zien dat de darm een grote rol speelt in de "reverse cholesterol transport" route als cholesterol uitscheidend orgaan en als HDL producerend orgaan. Hierdoor moet de darm worden gezien als potentieel target voor de ontwikkeling van anti-atherosclerotische medicijnen die behalve de cholesterol absorptie remmen ook de cholesterol uitscheiding bevorderen en bloed HDL cholesterol concentraties verhogen.