



Samenvatting proefschrift  
Laura Conde de la Rosa

*'Mechanisms of oxidative stress-induced cell death in hepatocytes: Targets for protective intervention'*

Promotie 16 oktober 2006  
Groningen

Promotores: Prof. dr. H. Moshage  
Prof. dr. P.L.M. Jansen

Oxidatieve stress is de schadelijke blootstelling aan reactieve zuurstofverbindingen zoals waterstof peroxide, superoxide anionen en hydroxyl radicalen. Oxidatieve stress treedt op bij veel leverziekten o.a. "non-alcoholic fatty steatohepatitis (NASH), een ernstige complicatie van insuline-ongevoeligheid die optreedt bij diabetes mellitus type II. Hepatocyten, de functionele levercellen, beschikken onder normale omstandigheden over voldoende bescherming tegen oxidatieve stress. Deze bescherming schiet te kort bij extreme of langdurige blootstelling aan oxidatieve stress. Het gevolg hiervan kan celdood zijn als gevolg van geprogrammeerde celdood (apoptose) of passieve celdood (necrose). In dit proefschrift is vastgesteld dat blootstelling van hepatocyten aan een bepaalde vorm van oxidatieve stress (superoxide anionen) leidt tot apoptotische celdood. Blootstelling van hepatocyten aan oxidatieve stress leidt eveneens tot expressie van het enzym heme-oxygenase-1 (HO-1). Dit enzym genereert o.a. het gas koolmonoxide (CO). Wij vonden dat CO de levercellen beschermt tegen apoptotische celdood geïnduceerd door oxidatieve stress door remming van het pro-apoptotische eiwit JNK. Het geneesmiddel metformine wordt gebruikt bij patiënten met DM type II. In patiënten met NASH vermindert metformine leverschade, maar het mechanisme is nog onbekend. Omdat NASH gepaard gaat met oxidatieve stress, HO-1 inductie en apoptotische celdood, hebben wij het effect van metformine op deze processen onderzocht. Metformine remt apoptotische celdood van hepatocyten via inductie van het beschermende enzym HO-1 en remming van het pro-apoptotische eiwit JNK.

1

Het belang van ons onderzoek is dat wij hebben vastgesteld op welke wijze oxidatieve stress celdood van levercellen veroorzaakt. Deze kennis stelt ons in staat op een gerichte wijze in deze processen te intervenieren. Daarnaast hebben wij het werkings-mechanisme van het anti-diabetische geneesmiddel metformine (deels) opgehelderd. Belangrijk is dat op basis van onze resultaten metformine ook toegepast zou kunnen worden bij andere aandoeningen die gepaard gaan met oxidatieve stress.