



Samenvatting proefschrift Werner Ivo Hagens

'Arming drug carriers to disable the Hepatic Stellate Cell: The targeted delivery of apoptosis inducing drugs to the fibrotic liver'

**Promotie 17 november 2006
Groningen**

**Promotores: Prof dr. K. Poelstra
Prof. dr. D.K.F. Meijer**

Co-promotor: Dr. L Beljaars

Chronische leverschade kan uiteindelijk tot leverfibrose. Deze progressieve leverziekte leidt uiteindelijk tot leverfalen en andere levensbedreigende complicaties. Van de weinige therapieën die er bestaan voor leverfibrose is eigenlijk alleen een levertransplantatie succesvol, hoewel deze extra risico's met zich mee brengt.

Kenmerkend voor leverfibrose is de toegenomen productie en afzetting van littekenweefsel (collageen) in de lever. Dit collageen wordt geproduceerd door de Hepatische Stellaat Cellen (HSC), die tijdens het ziekteproces geactiveerd zijn geraakt. Ook neemt de hoeveelheid van deze HSC toe, wat op de duur leidt tot meer HSC die meer collageen produceren. Het reduceren van de hoeveelheid van deze HSC door middel van geprogrammeerde celdood (apoptose) zou dus als antifibrotische therapie kunnen leiden tot een reductie van de fibrose. Echter, een probleem bij deze behandelstrategie is, dat je er zeker van moet zijn dat het geneesmiddel specifiek de HSC uitschakelt. Een werking op andere cellen van de lever en andere plekken in het lichaam zou desastreuze gevolgen kunnen hebben. De stoffen die gebruikt zijn tijdens dit onderzoek om apoptose te veroorzaken zijn gliotoxine (wordt gevormd door een schimmel) en 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J₂ (15d-PGJ₂, wordt door het lichaam zelf aangemaakt tijdens ontstekingsreacties)

Het onderzoek dat uitgevoerd is door Hagens (Apeldoorn, 1978) beschrijft de selectieve afgifte van apoptose inducerende stoffen bij de HSC. De selectiviteit wordt verhoogd door deze stoffen te koppelen aan een HSC selectieve drug-carrier Mannose-6-phosfaat Humaan Serum Albumine 1

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org

(M6P-HSA, gericht tegen de IGF-II/M6P receptor). Zowel Gliotoxine als 15d-PGJ₂ zijn selectief afgeleverd bij de HSC in de fibrotische lever van een rat. Dit resulteerde in een antifibrotisch farmacologisch effect. De specifieke targetting van gliotoxine zorgde voor een vermindering van de activiteit van de HSC en de specifieke afgifte van 15d-PGJ₂ resulteerde in een vermindering van de productie van collageen. De hierboven beschreven drug targetting conjugaten laten zien dat de selectieve afgifte van apoptose inducerende stoffen mogelijk kan uitgroeien tot een succesvolle antifibrotische therapie die selectief aangrijpt op de HSC.