



**Samenvatting proefschrift**  
**R.L.P. Roscam Abbing**

**'Modulation of hepatic bile salt uptake: Potential therapeutic applications'**

**Promotiedatum: 11 oktober 2019**  
**Universiteit van Amsterdam**

**Promotor:**

Dr. K.J.F. van de Graaf  
Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink

**Copromotor:**

Prof. dr. U.H.W. Beuers

Galzouten hebben een signaalfunctie en kunnen energieverbruik, vetmetabolisme, ontsteking en suikermetabolisme reguleren. In dit proefschrift beschrijf ik het onderzoek dat wij hebben gedaan naar de gevolgen van het remmen van galzoutopname in de lever. Wij remmen galzoutopname door het blokkeren of uitschakelen van de transporters NTCP en OATP. We hebben in eerste instantie gekeken naar de gevolgen voor de galvorming. Het blijkt dat het remmen van galzoutopname zorgt voor een absolute toename van cholesterol en fosfolipiden uitscheiding in de gal. Onze hypothese is dat de vertraagde galzoutopname de blootstelling van het canaliculaire celmembraan aan galzouten vergroot, doordat de galzouten een langere weg afleggen naar de galwegen. Deze toegenomen blootstelling zou vervolgens leiden tot de extractie van meer cholesterolmoleculen per galzout uit het celmembraan. We hebben ook onderzocht of het verminderen van galzoutopname gebruikt kan worden voor de behandeling van cholestatische ziekten. Uit verschillende muismodellen blijkt dat remming van NTCP inderdaad een beschermend effect heeft op de lever. Dit wordt onder andere veroorzaakt door een verminderde ophoping van galzouten in de lever. Daarnaast neemt de hoeveelheid fosfolipiden in de gal toe, waardoor de gal minder toxisch wordt. Vervolgens hebben we onderzocht of het remmen van galzoutopname door de lever de vorming van aderverkalking vermindert. Wij ontdekten dat de cholesterolwaarden van muizen daalden na het remmen van NTCP-gemedieerde galzoutopname. Aderverkalking werd echter niet verminderd door het remmen van alleen NTCP. Tot slot onderzochten we of een verminderde galzoutopname door de lever ook gebruikt kan worden als behandeling voor inflammatoire ziekten. Tot nu toe werd aangenomen dat galzouten ontsteking onderdrukken via de receptoren TGR5 en FXR. Wij laten zien dat galzouten ook via andere receptoren op macrofagen ontsteking kunnen remmen. Tevens hebben we aangetoond dat het remmen van galzoutopname een systemische ontstekingsrespons kan onderdrukken in muizen.

---

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

*Voor proefschriftsamenvattingen zie:  
[www.hepatologie.org](http://www.hepatologie.org)*