



## **Samenvatting proefschrift T. Houben**

**'Lysosomes 'in control': where lipids meet inflammation in metabolic syndrome'**

**Promotiedatum: 18 januari 2018  
Universiteit Maastricht**

**Promotor:**  
Prof. dr. R. Shiri-Sverdlov  
Prof. dr. M.H Hofker †

**Copromotor:**  
Dr. S.E. Köhler

Het metabool syndroom is een term die initieel is ontstaan om obese patiënten te identificeren met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en diabetes. Echter, behalve hart en bloedvaten is het syndroom ook nauw gelinkt is aan verstoringen in metabole organen zoals de lever en de darm.

In de lever manifesteert het syndroom zich in de vorm van vetzucht welke, tesamen met de aanwezigheid van ontsteking, ook niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) wordt genoemd. NASH kan vervolgens leiden tot ernstige chronische leveraandoeningen zoals fibrose en cirrose. Om onomkeerbare leverschade te voorkomen, is het daarom van essentieel belang dat NASH in een vroeg stadium wordt gedetecteerd. Echter, de huidige diagnostische methoden om NASH op te sporen zijn erg beperkt. Omdat de onderliggende ziektemechanismen die aan de basis liggen van het ontstaan van NASH onbekend zijn, zijn de behandelmogelijkheden ook beperkt en ontoereikend. Omwille hiervan focust een groot deel van dit proefschrift op het verstrekken van translationeel inzicht in de onderliggende mechanismen van NASH. Specifiek beschrijven we de stapeling van oxLDL in lysosomen van levermacrofagen als centraal mechanisme dat aan de basis ligt van de ontwikkeling van NASH in muizen. Op basis van dit mechanistisch inzicht identificeerden we plasma niveaus van het lysosomale enzym cathepsine D als een nieuwe, niet-invasieve methode om NASH vroegtijdig op te sporen in patiënten. Vergeleken met de huidige markers (ALT en cytokeratine-18) was het meten van plasma cathepsine D een beduidend betere marker om NASH te diagnosticeren. Verder waren we ook in staat om verschillende nieuwe therapeutische doelwitten (oxLDL en cathepsine D zelf) voor NASH te identificeren.

Door zijn essentiële rol bij de opname van voeding, beschreven we ook de rol van de darm, en specifiek de rol van darmbacteriën in de context van het ontstaan van metabole ontsteking in het metabool syndroom. Specifiek toonden we aan dat het bovengenoemde mechanisme van lysosomale lipide stapeling in macrofagen een shift teweegbrengt in de samenstelling van de darmbacteriën. Deze shift bleek ook zeer nauw gelinkt te zijn aan parameters van het lipide metabolisme.

---

*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)

Samenvattend beschrijft dit proefwerk de impact van lysosomale lipide stapeling in macrofagen op de lever en de darm in de context van het metabool syndroom. Op basis van dit mechanisme worden nieuwe diagnostische en therapeutische doelwitten en interventies besproken.

---

*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)