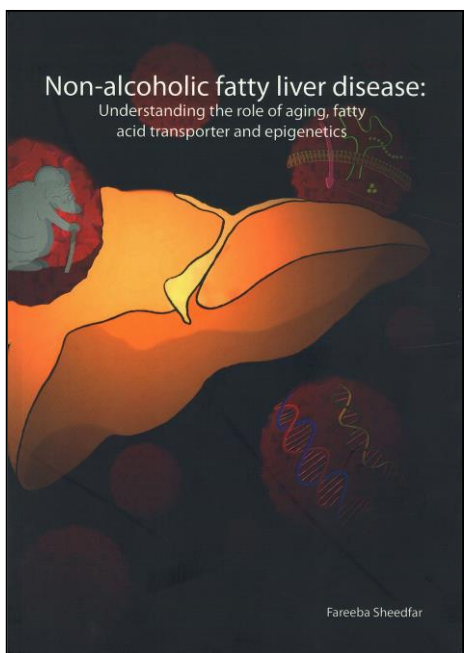




Nederlandse
Vereniging voor
Hepatology



Samenvatting proefschrift Fareeba Sheedfar

'Non-alcoholic fatty liver disease: understanding the role of aging, fatty acid transporter and epigenetics'

**Promotiedatum: 12 januari 2015
Rijksuniversiteit Groningen**

Promotor:
Prof. M.H. Hofker

Co-promotor:
Dr. D.P.Y. Koonen

Overgewicht, een gezondheidstoestand waarbij de inname van energie groter is dan het verbruik ervan, vormt heden ten dage een wereldwijd probleem. Parallel aan de groei van overgewicht bevindt zich een toename in overgewicht gerelateerde ziekten, zoals type 2 diabetes (T2D) en niet-alcoholische leververvetting (NAFLD). NAFLD is wereldwijd de meest voorkomende oorzaak van leverziekte. Het begint met vet ophoping in de lever, ook bekend als lever steatose. Deze goedaardige en omkeerbare toestand van NAFLD kan echter uitgroeien tot leverontsteking ofwel niet-alcoholische steatohepatitis (NASH), die vervolgens kan doorgroeien tot fibrose, cirrose en hepatocellulair carcinoom (HCC). In hoofdstuk 1 wordt een overzicht gegeven van de mechanismen die een rol spelen bij overgewicht, type 2 diabetes en NAFLD. Daarnaast wordt de progressie van NASH en de daarbij behorende onderliggende mechanismen, welke voortkomen uit genetische en omgevingsfactoren beschreven. Veelbelovende mechanismen die de start en progressie van NAFLD kunnen promoten, zoals ouderdom en epigenetica komen aan bod. Daarnaast wordt in hoofdstuk 1 een mogelijke rol van CD36, een vetzuurtransport eiwit, in de etiologie van NAFLD beschreven.

Ouderdom is een risico factor voor het ontwikkelen van NAFLD. Echter, de relatie tussen de progressie van NAFLD/NASH/HCC en ouderdom is onduidelijk. In hoofdstuk 2 beargumenteren wij het bewijs dat voorhanden is in de relatie tussen ouderdom, NAFLD, NASH en HCC. Wij betwijfelen of ouderdom daadwerkelijk een risico factor is voor het ontwikkelen van leverziekte of hierbij slechts een onschuldige bijstaander is. Daarnaast, beargumenteren wij dat er wellicht een leeftijdsperiode is waarin de lever minder vatbaar wordt voor het oplopen van schade; dit moet nader onderzocht worden om de interactie tussen leeftijd en leverziekte vanuit een therapeutisch perspectief te kunnen begrijpen.

Overgewicht gaat vaak gepaard met systemische laaggradige ontsteking die secundair is aan de ontwikkeling van metabole ontsteking in perifere weefsels zoals het vetweefsel en de lever. Terwijl deze ontsteking in zowel het vetweefsel als de lever met de ontwikkeling van insuline resistentie wordt geassocieerd, is de mate waarin vet- en leverontsteking aan insuline resistentie bijdraagt onbekend. Het doel van hoofdstuk 3 is het ontrafelen van het ontstaan van metabole inflammatie bij overgewicht.

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

*Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org*

Daarnaast bestuderen we de temporele relatie tussen vet- en leverontsteking bij de ontwikkeling van insuline resistentie in mannelijke C56BL/6J muizen die gevoed zijn met een laag vet dieet (LFD; 10% kcal vet) of een hoog vet dieet (HFD; 45% kcal vet) voor een duur van 24, 40 of 52 weken. Onze data toont aan dat overgewicht gedreven metabole ontsteking in het vetweefsel vooraf gaat aan leverontsteking, wat suggereert dat de ontsteking in de lever niet de oorzaak, maar juist een gevolg is van insuline resistentie.

In hoofdstuk 4 hebben we de rol van ouderdom als een risico factor voor het ontwikkelen van NAFLD bestudeerd. We hebben de link tussen ouderdom en de ontwikkeling van NAFLD onderzocht in muizen gevoed met een normaal chow dieet en met een hoog vet dieet (HFD, 60% kcal vet). We laten zien dat in muizen met een chow dieet het verouderingsproces niet de ontwikkeling van NAFLD versneld. Echter, het blijkt wel dat veroudering de ontwikkeling van lever steatose en leverontsteking in combinatie met dieet-geïnduceerde overgewicht bespoedigt. In hoofdstuk 4 hebben we ook de rol van CD36, een vetzuur transport eiwit in de relatie tussen ouderdom en NAFLD onderzocht. Hoofdstuk 4 laat zien dat met ouderdom de hoeveelheid membraangebonden CD36 in de lever toeneemt in zowel muizen als bij de mens. Daarnaast toont onze data aan dat ouderdom, in combinatie met het consumeren van een vetrijk dieet, de aanwezigheid van CD36 aan het cel oppervlak van levercellen vergroot. Dit kan mogelijk bijdragen aan een verhoogde vetopname in NAFLD en aldus de progressie van lever steatose naar leverontsteking aandrijven. Onze data wijst erop dat therapieën met als doel het blokkeren van de toename in CD36 en de verankering ervan op de membraan van lever cellen de ontwikkeling van NAFLD tegen zou kunnen gaan.

In hoofdstuk 5 onderzochten we de rol van CD36 in de etiologie van NAFLD. Deficiëntie van CD36 in muizen bleek geassocieerd te zijn met een toename in lever steatosis, en was gekoppeld aan een afname in VLDL-TG productie en secretie in de bloedbaan. De mate van ontsteking in CD36 deficiënte muizen was echter onveranderd, wat suggereert dat een tekort aan CD36 een verandering teweeg brengt in het vet metabolisme in de lever, zonder dat het de mate van leverontsteking beïnvloedt. Het is daarom aannemelijk dat CD36 een belangrijke rol speelt bij het in stand houden van een juiste vet balans in de lever en dat CD36 aldus bescherming biedt tegen het ontstaan van NAFLD. Bovendien toont hoofdstuk 5 aan dat een deel van de discrepantie omtrent de rol van CD36 bij de opname van vet in de lever verklaard kan worden door het soort muis dat gebruikt wordt als controle muis. Voor een correcte interpretatie van de resultaten is het daarom raadzaam dat er voorzichtigheid in acht wordt genomen bij met betrekking tot de uitvoering van het onderzoeksopzet als mede de keuze van de juiste controle groep.

Regulatie van cel-specifieke chromatine plasticiteit vindt plaats door middel van epigenetisch gedreven mechanismen. Bij overgewicht, en als reactie op overtollige voedingsstoffen vindt er een versterking plaats van het effect op gen niveau. MacroH2AI, een variant van histone H2A, is de voornaamste chromatine regulator, die kleine nutriënten detecteert tijdens de cel proliferatie en differentiatie. Echter, ondanks overweldigend in-vitro bewijs voor een gen modulerende rol van macroH2AI bij cel metabolisme, differentiatie en proliferatie is het nog niet bekend wat de rol is van macroH2AI bij overgewicht. In hoofdstuk 6 hebben we macroH2AI knock-out muizen blootgesteld aan een hoog vet dieet voor 12 weken. Onze data toont aan dat het genetisch verwijderen van macrohistone H2AI in muizen op een vet-rijk dieet leidt tot meer slankheid, meer tolerantie voor glucose en een vergrote energie consumptie. Dus, het genetisch verwijderen van deze histone zorgt voor bescherming tegen dieet-geïnduceerde overgewicht en metabole disregulatie in muizen. Dit suggereert dat inhibitie van macroH2AI mogelijk een hulpvolle strategie is voor epigenetische therapie tegen overgewicht.

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

*Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org*



In hoofdstuk 7 worden de belangrijkste bevindingen uit dit proefschrift besproken en geplaatst in de context van het onderzoeksveld, ook komen toekomstperspectieven aan bod. Dit proefschrift toont aan wat de invloed is van parameters zoals langdurig overgewicht en ouderdom op de ontwikkeling van NAFLD, en wat de rol hierbinnen is van CD36 en macroH2AI. Onze data suggereert dat een breed spectrum van genetische en omgevingsfactoren betrokken is bij de ontwikkeling van NAFLD. Aangezien deze factoren tot op heden nog niet uitgekristalliseerd zijn is er meer onderzoek nodig om de weg vrij te banen voor een nieuwe behandeling van NAFLD. Bestaande onduidelijkheden bij de progressie van NAFLD kunnen wellicht uitleggen waarom tot nu toe nog geen enkele directe medicatie goedgekeurd is voor de behandeling van NAFLD.

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org