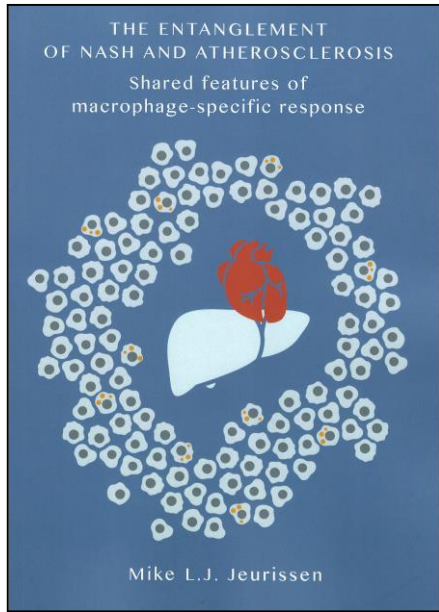




Nederlandse
Vereniging voor
Hepatology



Samenvatting proefschrift Mike Jeurissen

'The entanglement of NASH and Atherosclerosis – Shared features of a macrophage-specific response'

**Promotiedatum: 12 januari 2017
Universiteit Maastricht**

Promotoren:

Prof. Dr. R. Shiri-Sverdlov
Prof. Dr. J.F.C. Glatz

Copromotor:

Dr. M.M. Donners

Hoewel het eerder werd gesuggereerd dat NASH en atherosclerose twee aspecten zijn van dezelfde etiologie, is het onderliggend mechanisme nog niet bekend. Macrofagen spelen een essentiële rol in de ontwikkeling van atherosclerose door de vorming van schuimcellen. Dit zelfde proces is ook aangetoond in de ontwikkeling van NASH. Daarom is de focus van dit proefschrift gericht op de rol van macrofagen tijdens de ontwikkeling van zowel NASH als atherosclerose. Hierbij wordt specifiek gekeken naar de verschillende mechanismes die gerelateerd zijn aan de crosstalk tussen lipiden en inflammatie.

In dit proefschrift hebben we kunnen aantonen dat de gedeelde etiologie van NASH en atherosclerose is gekoppeld aan verschillende mechanismen. Deze macrofaag specifieke mechanismen hebben betrekking op de opname van geoxideerd cholesterol (oxLDL) in de lysosomen en op de activatie van het inflammasome complex. Zo is aangetoond dat de ontstekingsreacties in atherosclerose voornamelijk afhankelijk zijn van oxLDL opname in het lysosoom. In tegenstelling tot de hoeveelheid totaal cholesterol dat in het lysosoom wordt opgenomen. Ten tweede is aangetoond dat hematopoëtisch caspase-1/11 een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van atherosclerose. De beschreven processen spelen ook een belangrijke rol in de ontwikkeling van NASH. Additioneel hebben we ook gekeken naar DLL4-Notch signalering in de ontwikkeling van NASH. In dit proefschrift hebben we kunnen aantonen dat macrofaag specifieke DLL4-Notch signalering geen effect heeft op NASH ontwikkeling. Wel hebben we kunnen aantonen, in de context of NASH, dat lysosomaal cholesterol stapeling gemoduleerd kan worden door 27-hydroxycholesterol als gevolg van over expressie van het mitochondriaal enzym CYP27A1. Dit leidt tot één verhogingen van lysosomaal NPC eiwitten die verantwoordelijk zijn voor het cholesterol transport van het lysosoom naar het cytoplasma.

Dit proefschrift leidt tot nieuw inzichten in macrofaag specifieke mechanismen waardoor ontstekingsprocessen kunnen bijdrage aan de ontwikkeling van zowel NASH als atherosclerose. Deze ziekten hebben niet alleen een soortgelijke ontstekingsmechanismen, maar beïnvloeden ook elkaar progressie. Deze inzichten zijn waardevol voor de ontwikkeling van nieuwe therapeutische interventies of diagnostische hulpmiddelen.

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org