



Samenvatting proefschrift Marjolein H. Tiesbosch

'Antioxidant adaptations in liver fibrogenesis'

**Promotiedatum: 16 april 2014
Rijksuniversiteit Groningen**

Promotor:

Prof. dr. A.J. Moshage
Prof. dr. K.N. Faber

Leverfibrose is een ernstige manifestatie van veel, zo niet alle, chronische leverziekten. Leverfibrose kan verder evolueren tot levercirrhose en leverkanker. Beide aandoeningen kennen een hoge morbiditeit en mortaliteit en zijn slecht te behandelen.

Hoofdstuk 1 van dit proefschrift beschrijft het ontstaan van lever fibrose: na schade van de lever ontstaat er een ontstekingsreactie met hierbij littekenvorming. Het littekenweefsel wordt vooral geproduceerd door de stellaatcellen en myofibroblasten. Opmerkelijk hierin is, dat in dezelfde omstandigheden hepatocyten doodgaan, terwijl myofibroblasten geactiveerd worden en delen. Mogelijk dat hiervoor een aanpassing van de anti-oxidantsystemen van de cellen een rol spelen. In dit proefschrift hebben we dit concept onderzocht.

In hoofdstuk 2 wordt de rol van het enzym heme oxygenase-1 (HO-1) onderzocht. HO-1 is een belangrijk anti-oxidant enzym. Als we de expressie van dit enzym kunstmatig verhogen, zorgt dit er voor dat de leverspecifieke macrofagen, de Kupffercellen, een ontstekingsfenotype ontwikkelen. We veronderstellen dat dit mechanisme bijdraagt aan minder fibrose, doordat macrofagen met dit fenotype minder aanzetten tot littekenvorming.

In hoofdstuk 3 worden de antioxidant systemen van stellaatcellen onderzocht en met name of en hoe deze veranderen tijdens activatie van stellaatcellen. We beschrijven een verhoging van bepaalde antioxidanten (glutathione en glutathione peroxidase-1 (GPx1)) en een verlaging van andere anti-oxidanten zoals de enzymen catalase en MnSOD. De geactiveerde cellen zijn minder gevoelig voor waterstofperoxide-geïnduceerde necrose (celdood), maar zijn nog wel steeds gevoelig voor apoptose (geprogrammeerde celdood).

In hoofdstuk 4 hebben we de expressie van MnSOD kunstmatig geïnduceerd in geactiveerde stellaatcellen om te onderzoeken of stellaatcellen dan teruggaan naar een rustend fenotype. Dit lijkt inderdaad het geval te zijn.

In hoofdstuk 5 hebben we de rol van cafeïne in leverfibrose onderzocht. Het toedienen van cafeïne of een metaboliet van cafeïne 1,7-dimethylxanthine aan stellaatcellen leidt tot minder activatie van de stellaatcellen. Bovendien zorgen deze stoffen voor minder ontsteking door macrofagen.

In hoofdstuk 6 worden de resultaten die in dit proefschrift zijn beschreven beschouwd en in de context van de literatuur geplaatst. ◀

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org