



## Samenvatting proefschrift Martijn O. Hoeke

‘De rol van vitamine A in galzoutsynthese en –  
transport; en de relevantie voor cholestase’

Promotiedatum: 28 oktober 2013  
Rijksuniversiteit Groningen

### Promotor:

Prof. dr. K.N. Faber

Prof. dr. A.J. Moshage

Opname van vetoplosbaar vitamine A in de darm is afhankelijk van galzouten, deze worden geproduceerd door de lever en geven gal haar emulgerende eigenschap. Galzouten zijn potentieel toxische moleculen, synthese en transport in de enterohepatische kringloop wordt daarom nauwkeurig gereguleerd. Galzouten zijn liganden voor de galzoutsensor FXR (farnesoid X receptor), een ligand geactiveerde transcriptiefactor, en reguleren op deze manier expressie van genen betrokken bij galzoutsynthese en -transport. FXR moet echter een heterodimeer vormen met de vitamine A receptor RXR (retinoid X receptor) om dit te bewerkstelligen. Op deze manier zou vitamine A invloed kunnen hebben op galzouthomeostase. Daarnaast wordt vitamine A in de lever opgeslagen en gaan leverziekten vaak gepaard met vitamine A deficiëntie (VAD). Zo ontstaat een netwerk van interacties tussen galzouten en vitamine A.

Uit het onderzoek dat in dit proefschrift wordt beschreven wordt duidelijk dat vitamine A invloed heeft op de expressie van FXR-targetgenen en dus galzouthomeostase. De galzoutexportpomp BSEP/ABCB11 (bile salt export pump) in de lever komt maximaal tot expressie in de afwezigheid van vitamine A. Terwijl andere FXR-genen zoals *SHP* (small heterodimer partner) en *FGF19* (fibroblast growth factor 19), welke beide galzoutsynthese remmen, juist maximaal tot expressie komen in de aanwezigheid van vitamine A. VAD op zich zorgde voor een verhoogde galzoutconcentratie in bloedplasma bij ratten. Omgekeerd gaat cholestase vaak gepaard met VAD en bovenstaande resultaten suggereren dat VAD kan bijdragen aan een cholestatisch ziektebeeld. Daarom hebben wij in een diersmodel het effect van VAD bestudeerd op obstructieve cholestase. VAD verergerde het ziektebeeld dramatisch, terwijl vitamine A therapie bij vitamine A deficiënte dieren het ziektebeeld normaliseerde.

Deze resultaten impliceren een belangrijke rol voor vitamine A in het behouden van galzouthomeostase en sturen aan op het nauwgezet monitoren van de vitamine A status van cholestatische patiënten, omdat een vitamine A tekort de toestand van deze patiënten snel zou kunnen doen verergeren.

---

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)