



## Samenvatting proefschrift **J.M. Donkers**

**'Targeting hepatic bile salt uptake to treat obesity-related metabolic disorders'**

**Promotiedatum: 6 december 2019**

**Aula der Universiteit van Amsterdam Oude  
Lutherse Kerk te Amsterdam**

**Promotor:**

dr. K.F.J. van de Graaf

prof. dr. R.P.J. Oude Elferink

Galzouten, van oudsher bekend om hun emulgerende rol bij de vetabsorptie in de darm, hebben ook een belangrijke functie in de regulatie van de glucose-, vet-, en energiehuishouding. Het eiwit NTCP speelt een grote rol in het transport van geconjugeerde galzouten in de lever en het remmen of ontbreken van dit eiwit zorgt voor (tijdelijk) verhoogde concentraties geconjugeerde galzouten in het bloed. Daarnaast is NTCP ook de receptor voor het hepatitis B (HBV) en Delta (HDV) virus.

In het eerste deel van dit proefschrift hebben we een screeningsplatform opgezet voor het vinden van nieuwe NTCP-remmers. Screening van 1280 reeds (FDA/EMA) goedgekeurde en al toegepaste medicijnen leverde 5 nieuwe hits op die zowel het galzouttransport van NTCP remmen als ook HBV en HDV virusinfectie in cellijnen verminderen. Daarnaast hebben we gekeken naar de moleculaire interactie tussen NTCP en de NTCP-remmer Myrcludex B. Hieruit bleek dat hoewel de galzoutconcentraties 24 uur na toediening van Myrcludex B weer genormaliseerd zijn, ongeveer 40% van de NTCP moleculen op dat moment nog steeds 'bezet' zijn door Myrcludex B, ondanks de complete vervanging van alle oude NTCP moleculen door nieuwe NTCP moleculen in hetzelfde tijdsbestek. Met behulp van FLIM-FRET microscopie hebben we aangetoond dat Myrcludex B zich van het ene oude NTCP molecuul naar een nieuw NTCP molecuul kan verplaatsen.

In het tweede deel van dit proefschrift hebben we met behulp van de NTCP-knockout muis en de NTCP remmer Myrcludex B onderzocht wat de metabole consequenties zijn van tijdelijke verhoogde geconjugeerde galzoutconcentraties in het bloed. Obesitas werd geïnduceerd door het voeren van een hoog vet dieet aan de dieren. We hebben gevonden dat muizen waarbij NTCP ontbreekt of waarbij NTCP geremd wordt door Myrcludex B een lager lichaamsgewicht en een minder vette lever hebben dan de controlegroep. Verminderde vetopname in de darm en een hoger energieverbruik in het bruine vetweefsel speelden hierbij een grote rol. Daarnaast is er een opvallende verhoging van GLP-I levels in dieren behandeld met Myrcludex B. Deze resultaten laten zien dat NTCP een aantrekkelijk target is bij de behandeling van bijvoorbeeld obesitas en non-alcoholische vette lever.

---

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)