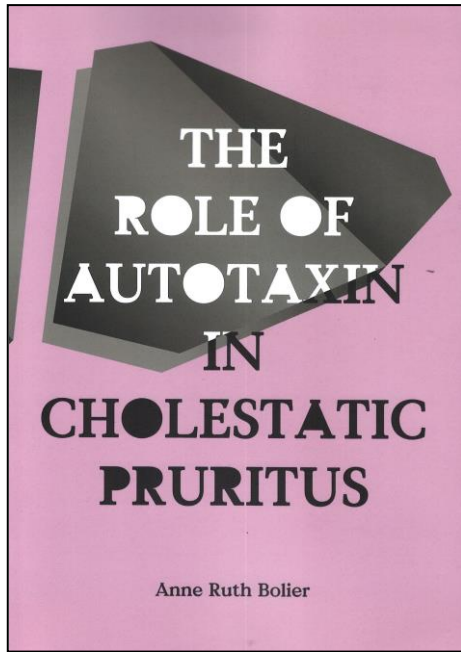




Nederlandse
Vereniging voor
Hepatology



Samenvatting proefschrift A.R. Bolier

'The role of autotaxin in cholestatic pruritus'

**Promotiedatum: 4 juli 2017
Universiteit van Amsterdam**

Promotor:
Prof. dr. R.P.J. Oude Elferink
Prof.dr. U.H.W. Beuers

Copromotores:
Dr. P.J. Bosma

De behandeling van cholestatiche jeuk is één van de uitdagingen uit de dagelijkse praktijk van veel hepatologen. Onder leiding van Ronald Oude Elferink, Ulrich Beuers en Piter Bosma (Tytgat Instituut, AMC) deed Ruth Bolier promotieonderzoek naar de pathofysiologie van jeuk bij cholestase, in het bijzonder naar de mogelijke rol van het enzym autotaxine (ATX).

ATX is de voornaamste bron van lysosfosfatidezuur (LPA), een pruritogeen (jeukveroorzakende stof). Voortbordurend op eerder onderzoek van de onderzoeksgroep, dat toonde dat de activiteit van ATX in het bloed van cholestatiche patiënten correleert met de intensiteit van de jeuk, onderzochten zij met diverse muismodellen het potentieel causale verband. Hieruit bleek dat niet zozeer vorming van LPA door ATX in de circulatie, maar mogelijk wel in de huid, kan bijdragen aan het ontstaan van jeuk. Daarnaast identificeerden ze enteroendocriene cellen in de dunne darm als mogelijke bron van de verhoogde serum ATX-concentratie tijdens cholestase. Het onderzoek met muizen werd gecompliceerd door de bevinding dat muizen veel minder ATX aanmaken tijdens cholestase dan mensen, wat verklaard kon worden door de afwezigheid van ATX-producerende enteroendocriene cellen in de darm, alsmede door een sterke negatieve feedback-loop van LPA-signalering op ATX-expressie in muiszellen, die afwezig is in menscellen.

Hoewel galzouten geen directe rol lijken te spelen in het ontstaan van jeuk, beschreven zij wel een opmerkelijke remming van ATX-activiteit door 7-OH-galzouten, die een mogelijke verklaring vormt voor de observatie dat jeukklachten vaak afnemen in eindstadium cholestatiche leverziekten – wanneer de concentratie galzouten het hoogst is.

De initiatie van een multicenter studie naar het potentiële effect van bezafibraat (NCT02701166), waar vele NVH-leden aan meewerken, vormt het klinische sluitstuk op het proefschrift. Hoewel de resultaten van deze studie ten tijde van schrijven nog op zich laten wachten, vormen de fibraten heel wel mogelijk een nieuwe – wellicht eerste keus – klasse geneesmiddelen voor de behandeling van cholestatiche jeuk.

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org