



Samenvatting proefschrift A.H. Heida

‘Exploring the role of novel candidates in the initiation and progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease’

Promotiedatum: 31 mei 2023
Rijksuniversiteit Groningen

Promotores:
Prof. dr. A.J.A. van de Sluis
Prof. dr. A. de Bruin

Copromotores:
Prof. dr. A.J. Moshage
Prof. dr. R. Shiri-Sverdlov
Prof. dr. H.J. Verkade

Niet-alcoholische lever vervetting (NAFLD) is wereldwijd de meest voorkomende oorzaak van chronische leverziekte. NAFLD omvat meerdere leverbeschadigingen, waaronder ophoping van vetten (lipiden), beter bekend als steatose, levercelschade gecombineerd met leverontstekingen (niet-alcoholische steatohepatitis (NASH)), en de formatie van beginnend of geavanceerd littekenweefsel (fibrose of cirrose). Terwijl steatose en ontstekingen van de lever omkeerbaar zijn, kan NASH zich verder ontwikkelen tot onomkeerbare leverschade, zoals cirrose en leverkanker. Daarnaast verhoogt NAFLD ook het risico op atherosclerotische cardiovasculaire ziekten (ASCVD) en is NAFLD sterk geassocieerd met overgewicht, insulineresistentie en diabetes. Momenteel zijn er geen geneesmiddelen om NAFLD te behandelen. Om in de toekomst NAFLD toch te kunnen behandelen is er meer kennis nodig over hoe NAFLD ontstaat en hoe het zich verder ontwikkelt naar NASH en leverkanker. Het werk in dit proefschrift toont het belang aan van chronische leverontsteking bij de initiatie van NAFLD en het verhogen van het risico op ASCVD. Door gebruik te maken van genetisch gemodificeerde muizen laten we zien dat chronische activatie van de inflammatoire transcriptiefactor “Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells” (NF- κ B) in levercellen de aanmaak van vetten, zowel triglyceriden als cholesterol, in de lever stimuleert. Ook tonen we aan dat het “long non-coding RNA hepatocyte nuclear factor 4 alpha antisense RNA 1” (*HNF4A-AS1*), recentelijk geassocieerd met NASH, geen directe rol speelt in de ontwikkeling en progressie van NAFLD. Echter blijkt wel dat *HNF4A-AS1* een mogelijke bijdrage levert aan het ontstaan van leverkanker. Tenslotte hebben we met een darm-specifieke knock-out muismodel aangetoond dat WASHCI, een eiwit dat betrokken is bij het endosomaal transport van transmembraan eiwitten, een belangrijke rol heeft in cholesterol absorptie in de darm. Als we deze muizen een hoog cholesterol dieet geven zien we dat deze dieren minder cholesterol stapeling in de lever laten zien. Er is aangetoond dat er een grote variatie in cholesterol absorptie in de darm bij mensen is. Onze bevindingen met de darm-specifieke knock-out muismodel zouden mogelijk meer inzichten kunnen geven hoe deze variatie bij de mens verklaart kan worden.

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org